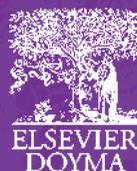
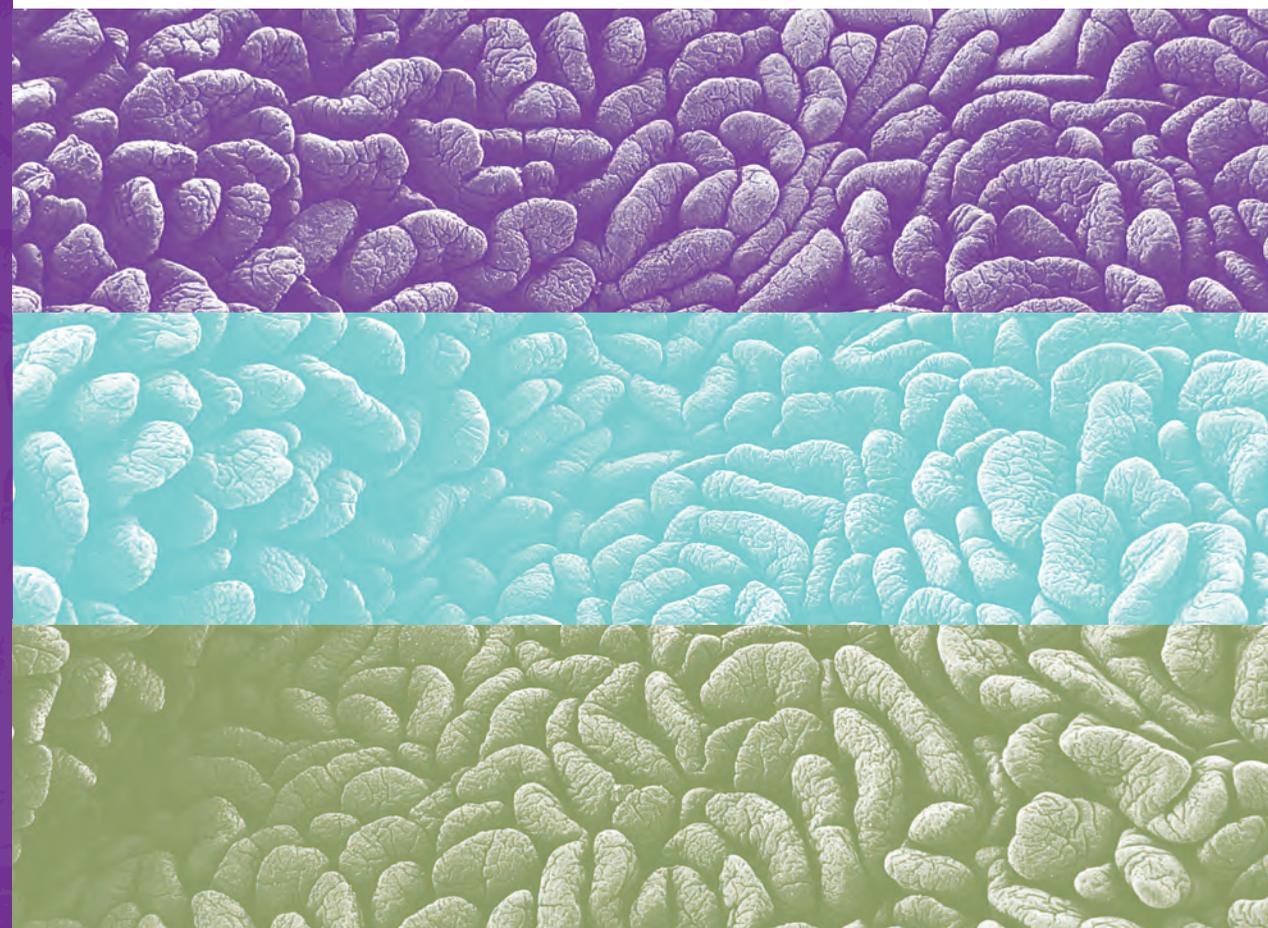


# TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GASTROENTEROLÓGICAS

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GASTROENTEROLÓGICAS / 3ª EDICIÓN



ESDCGI0010 Fecha Elaboración: Diciembre 2010



3ª  
edición



# Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas

(3ª edición)



# Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas

(3ª edición)

*Editor*

**Julio Ponce García**

*Coeditores*

**Antoni Castells Garangou  
Fernando Gomollón García**

*Editores asociados*

**María Esteve Comas  
Carlos Martín de Argila de Prados  
Xavier Molero Richard  
Enrique Vázquez Sequeiros**





Centro de Investigación Biomédica en Red  
Enfermedades Hepáticas y Digestivas

Esta publicación cuenta con el apoyo desinteresado del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

© 2011 Asociación Española de Gastroenterología.



Edita: Elsevier España, S.L. Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Esta publicación ha contado con el auspicio de la Fundación AstraZeneca, quien no ha influido en ninguna etapa de su elaboración.

ISBN: 978-84-7592-722-0

Depósito Legal: B-43693-2010

Impreso en España

# Presentación

Pasados 5 años desde la publicación de la segunda edición del Manual de *Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas* de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y una década desde que vio la luz la primera, se ha preparado esta tercera edición. Las innovaciones y los cambios acaecidos en la práctica diaria en gastroenterología hacían imperativa la actualización del Manual con el compromiso de adecuarla a los avances producidos en el conocimiento científico y las tendencias actuales de la práctica clínica.

La actualización era razón suficiente para preparar esta tercera edición. No obstante, había otro argumento de gran importancia: carecer de ejemplares para atender la demanda continua de miembros de la AEG, de especialistas de digestivo en general y de clínicos de otras especialidades. La buena acogida que tuvo el libro desde el principio en sus dos ediciones hizo que rápidamente se agotara. La posibilidad de acceder por medio de la página web de la AEG ([www.aegastro.es](http://www.aegastro.es)) mitigaba parcialmente la carestía de ejemplares, pero no anulaba la preferencia de la mayoría por disponer del libro en su versión en formato impreso.

Para los que realizamos este proyecto es gratificante percibir el aprecio que se tiene por la obra y frustrante no poder satisfacer las solicitudes que se reciben. Que provengan mayoritariamente de los profesionales más jóvenes (nuestros médicos del programa MIR o los recién especializados), que muchos manifiesten que el Manual les ayuda en su ejercicio clínico, consultándolo con frecuencia y que les sirve para su formación, preparación de documentos y exámenes, son elementos que magnifican el valor de la obra y la necesidad y obligación de satisfacer a nuestro colectivo profesional. Por todo ello, aunque poco tiempo después de aparecer la segunda edición se planteó la posibilidad de reimprimirla, desechamos la propuesta considerando más adecuado no demorar en demasía una nueva edición actualizada.

Es oportuno recordar, como se relataba en ediciones anteriores, que este libro es coetáneo con la AEG, pues fue elegido al poco de constituirse como el primer proyecto a desarrollar de ámbito docente y divulgativo. Nació como paradigma de esta Asociación en el sentido de apoyar e implementar el desarrollo profesional, en este caso de su actividad clínica, especialmente. Que el libro sea una plataforma para visualizar estos valores inherentes a la AEG enorgullece a los que participamos en su elaboración.

La tercera edición no difiere de las anteriores en lo esencial: un libro de fácil manejo, sintetizando la terapéutica de las enfermedades gastroenterológicas, para apoyo de la práctica clínica y basado en el conocimiento científico. No obstante, hay cambios relevantes en otros elementos que marcan diferencia y lo son en varios aspectos.

Se mantiene un índice organizado por secciones topográficas del tracto digestivo (esófago, estómago, intestino, vías biliares y páncreas y miscelánea). Hay algunos cambios en

el índice de capítulos, sin mermar contenido, fundamentalmente por haber disminuido el número por integración de algunos de ellos. Esto ha permitido ampliar el abordaje específico de aspectos terapéuticos de gran relevancia en nuestro quehacer diario; a ellos se han dedicado otros tantos capítulos para desarrollarlos. En este contexto es una novedad importante para esta edición que se añada una sección dedicada exclusivamente a la endoscopia terapéutica. Acoge el capítulo ya existente en la edición anterior dedicado a la preparación, prevención y tratamiento de las complicaciones de la endoscopia y relata en capítulos independientes la sedación en endoscopia y el tratamiento endoscópico de la hemorragia digestiva, de las lesiones preneoplásicas y de los tumores y de las enfermedades biliopancreáticas.

Se enfatizó mucho a los autores que se fundamentara el relato de la terapéutica acorde con el conocimiento científico que, además, se concreta en forma de resumen al final de cada capítulo. De igual manera se recomendó que se incorporasen algoritmos de decisión de fácil comprensión para agilizar el acceso rápido y sintetizado a la información.

VI

Hay cambio significativo en el equipo editorial. La experiencia adquirida en las anteriores ediciones aconsejaba aumentarlo constituyéndolo con el criterio de que sus miembros cubriesen, en razón de su reconocida dedicación profesional, las distintas áreas de conocimiento, lo que a priori era garantía de la supervisión de los contenidos del libro. Es de justicia reconocer de forma pública y notoria la excelente labor que han realizado de forma individual y en equipo.

También ha habido cambios sustanciales en el listado de autores. Al preparar esta edición, el equipo editorial resolvió emprender una importante renovación de autores. Pensamos que era racional y por ello exigible dar paso a especialistas de digestivo de las nuevas generaciones que hubieran mostrado capacidad para incorporarse a proyectos colectivos y actitud para primar el beneficio general sobre el individual, valores que caracterizan a la AEG. Fue muy gratificante ver con qué alto grado de satisfacción, como prueba de reconocimiento a su trabajo diario, aceptaron la propuesta de colaboración. Agradecer las facilidades y comprensión que encontramos en los autores que sustituimos para dejar acceder a los valores noveles de nuestra especialidad.

El rigor y la diligencia para cumplir el compromiso adquirido por el equipo editorial y por los autores ha hecho posible preparar todo el material cumpliendo los plazos establecidos. La solvencia de la editorial Elsevier Doyma, personalizada como en anteriores ediciones en María Ángeles Caldeiro, ha sido capital; al principio en la preparación del proyecto, después haciendo un seguimiento meticuloso de su desarrollo y al final para sustanciarlo ligado siempre a criterios de calidad.

La Asociación Española de Gastroenterología y la Fundación Española de Gastroenterología promueven este proyecto que cuenta con el apoyo del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). La Fundación AstraZeneca ha proporcionado el soporte financiero que ha sido incondicional, apoyando una vez más proyectos de la AEG, como ya hizo con la segunda edición de este libro.

Satisfacer las expectativas de nuestros lectores potenciales y colaborar en la consolidación de las actividades docentes de AEG en aras de la progresión de nuestra especialidad y la de su colectivo de profesiones, será la mejor recompensa para todos los que han hecho posible esta edición del manual y las dos anteriores.

**Julio Ponce**  
Editor

# Prólogo

Tenemos el placer de presentar la tercera edición del Manual de *Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas*. Y es un gusto, fundamentalmente, por saber del éxito de las ediciones previas. Un libro sólo es útil cuando se lee, cosa que no siempre ocurre. Y un manual como este sólo es válido cuando se utiliza y sirve de instrumento en la práctica clínica. Nos gustaría que las páginas de los libros de las ediciones anteriores estuvieran desgastadas por el uso, y que ya sólo eso hiciese necesaria su renovación. En cualquier caso, han pasado cinco años desde que se publicó la segunda edición y era hora de actualizar los capítulos e incluir las bienvenidas innovaciones. Lejos quedaron los tiempos en que un libro de terapéutica duraba “toda una vida”. Ahora un quinquenio es una eternidad y el que no se actualiza muere o, peor aún, pone en peligro de muerte a sus pacientes.

Creemos que esta nueva edición también será un éxito al ser el fruto de un trabajo exigente de un grupo extenso de personas altamente cualificadas en cada una de las áreas que se les había encomendado. Se ha huido de descripciones extensas y disertaciones innecesarias, buscando la síntesis y los objetivos prácticos. El espíritu del Manual es que sea un libro de consulta, con un formato sencillo, de manejo fácil, donde se encuentren rápidamente los temas de interés en un momento dado. Nadie domina por completo todos los aspectos de la gastroenterología y todos nosotros necesitamos de vez en cuando echar una ojeada a un manual de este tipo para confirmar si estamos o no en lo cierto en nuestras decisiones terapéuticas. Sin duda, este hecho es aún más importante para los médicos en formación.

Cabe destacar que en esta edición del Manual se ha incluido una nueva sección sobre endoscopia terapéutica. Esta es un área fundamental que no podía estar ausente por más tiempo.

Se intenta ofrecer la información más precisa posible basada en evidencias científicas. Para ello se ha seguido la metodología propuesta por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford y, siempre que ha sido posible, al final de cada Capítulo se sintetiza el nivel de la evidencia y se incluye el grado de las recomendaciones.

Queremos agradecer profundamente su excelente trabajo a los autores de los capítulos, así como al editor (Julio Ponce), coeditores (Antoni Castells y Fernando Gomollón) y editores asociados (María Esteve, Carlos Martín de Argila, Xavier Molero y Enrique Vázquez Sequeiros).

Otro hecho importante es la colaboración en realizar y distribuir el Manual del Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Elsevier Doyma se ha encargado de nuevo de la edición. Nuestro reconocimiento y gratitud a María Ángeles Caldeiro por su entusiasta y rigurosa labor.

Debemos recordar que además de la edición impresa se cuenta con una versión electrónica del Manual de *Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas* en la página web de la AEG ([www.aegastro.es](http://www.aegastro.es)) con posibilidad de acceder desde ella a todos sus contenidos, y de la cual también se ha encargado Elsevier Doyma.

De forma muy importante hacer constar que la Fundación AstraZeneca ha hecho posible, mediante su apoyo incondicional y patrocinio, que esta tercera edición vea la luz (natural, eléctrica o en pantalla).

**Fermín Mearin**

Presidente de la Asociación  
Española de Gastroenterología

**José M<sup>a</sup> Piqué**

Presidente de la Fundación  
Española de Gastroenterología

# Índice de autores

## **Anna Accarino Garaventa**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital General Universitario  
Vall d'Hebron, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

## **Onofre Alarcón Fernández**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario de Canarias,  
La Laguna, Tenerife.

## **Javier Alcedo González**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital General San Jorge, Huesca.

## **Pedro Almela Notari**

Servicio de Gastroenterología,  
Hospital Clínico Universitario, Valencia.

## **Rafael Alós Company**

Servicio de Cirugía General,  
Hospital de Manises, Valencia.

## **Montserrat Andreu García**

Servicio de Digestología,  
Hospital del Mar, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red: Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

## **M. Teresa Arroyo Villarino**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Clínico Universitario  
Lozano Blesa, Zaragoza.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

## **Fernando Azpiroz Vidaur**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital General Universitario  
Vall d'Hebron, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

## **Agustín Balboa Rodríguez**

Instituto de Trastornos Funcionales  
y Motores Digestivos,  
Servicio de Aparato Digestivo,  
Centro Médico Teknon, Barcelona.

## **Manuel Barreiro de Acosta**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Clínico Universitario  
de Santiago,  
Santiago de Compostela,  
A Coruña.

## **Jesús Barrio Andrés**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Río Hortega, Valladolid.

## **Fernando Bermejo San José**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital de Fuenlabrada, Madrid.

## **Xavier Bessa Caserras**

Servicio de Digestología,  
Hospital del Mar, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

## **Miguel Bixquert Jiménez**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

**Fernando Borda Celaya**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital de Navarra, Pamplona,  
Navarra.

**Enric Brullet Benedí**

Unidad de Endoscopia Digestiva,  
Servicio de Aparato Digestivo,  
Corporació Sanitària Parc Taulí,  
Sabadell, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Luis Bujanda Fernández de Piérola**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Donostia, San Sebastián.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Marco Bustamante Balén**

Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital Universitario Dr. Peset,  
Valencia.

**Eduard Cabré Gelada**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario Germans Trias i  
Pujol, Badalona, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Xavier Calvet Calvo**

Servicio de Patología Digestiva,  
Corporació Sanitària Parc Taulí,  
Sabadell, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Rafael Campo Fernández de los Ríos**

Servicio de Patología Digestiva,  
Corporació Sanitària Parc Taulí,  
Sabadell, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Francesc Casellas Jordá**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital General Universitario  
Vall d'Hebron, Barcelona.

**Antoni Castells Garangou**

Servicio de Gastroenterología,  
Institut de Malalties Digestives  
i Metabòliques,  
Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Pere Clavé Civit**

Unidad de Exploraciones Funcionales  
Digestivas,  
Servicio de Cirugía General y Digestiva,  
Hospital de Mataró, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Juan Clofent Vilaplana**

Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital Universitario La Fe,  
Valencia.

**Silvia Delgado-Aros**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Parc de Salut Mar, Barcelona.

**Marta de Diego Suárez**

Servicio de Cirugía Pediátrica,  
Hospital Universitario Germans Trias  
i Pujol, Badalona, Barcelona.

**Eugeni Domènech Morral**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario Germans Trias  
i Pujol, Badalona, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Julio Ducóns García**

Sección de Endoscopia Digestiva,  
Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Clínico Universitario Lozano  
Blesa, Zaragoza.

**Inmaculada Elizalde Apestegui**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital de Navarra, Pamplona  
Navarra.

**María Esteve Comas**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Consorci Sanitari de Terrassa,  
Barcelona.

**Fernando Fernández Bañares**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Consorci Sanitari de Terrassa,  
Barcelona.

**Gloria Fernández Esparrach**

Unidad de Endoscopia,  
Servicio de Gastroenterología,  
Institut de Malalties Digestives i  
Metabòliques, Hospital Clínic, IDIBAPS,  
Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Ángel Ferrández Arenas**

Servicio de Digestología,  
Hospital Clínico Universitario Lozano  
Blesa, Zaragoza.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Faust Feu Caballé**

Servicio de Gastroenterología,  
Institut de Malalties Digestives  
i Metabòliques, Hospital Clínic,  
IDIBAPS, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Santiago García López**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Miguel Servet, Zaragoza.

**Valle García Sánchez**

Unidad Clínica de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario Reina Sofía,  
Córdoba.

**Vicente Garrigues Gil**

Unidad de Pruebas Funcionales,  
Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital Universitario La Fe, Valencia.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Joaquim Gascón Brustenga**

Servicio de Salud Internacional  
Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.

**Miguel Ángel Gassull Duro**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario Germans Trias  
i Pujol, Badalona, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Angels Ginès Gibert**

Servicio de Gastroenterología,  
Institut de Malalties Digestives  
i Metabòliques,  
Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Javier P. Gisbert**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario de La Princesa,  
Madrid.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Fernando Gomollón García**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Clínico Universitario,  
Zaragoza.

**Sonia González Castillo**

Sección de Aparato Digestivo,  
Hospital General de Tomelloso,  
Ciudad Real.

**Ferran González-Huix Lladó**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Doctor Josep Trueta, Girona.

**Joaquín Hinojosa del Val**

Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital de Manises, Valencia.

**Francisco Igea Arisqueta**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Río Carrión, Palencia.

**Rodrigo Jover Martínez**

Departamento de Gastroenterología,  
Hospital General Universitario, Alicante.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Ángel Lanas Arbeloa**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Clínico Universitario, Zaragoza.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Antonio López San Román**

Servicio de Gastroenterología,  
Hospital Universitario Ramón y Cajal,  
Madrid.

**Alfredo J. Lucendo Villarín**

Sección de Aparato Digestivo,  
Hospital General de Tomelloso,  
Ciudad Real.

**Enrique de Madaria Pascual**

Unidad de Patología Pancreática,  
Hospital General Universitario, Alicante.

**Carlos Martín de Argila de Prados**

Servicio de Gastroenterología,  
Hospital Universitario Ramón y Cajal,  
Madrid.

**Juan F. Martínez Sempere**

Unidad de Patología Pancreática,  
Hospital General Universitario, Alicante.

**Joan Maurel Santasusana**

Servicio de Oncología Médica,  
Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Fermín Mearin Manrique**

Instituto de Trastornos Funcionales  
y Motores Digestivos,  
Servicio de Aparato Digestivo,  
Centro Médico Teknon, Barcelona.

**Miguel Mínguez Pérez**

Servicio de Gastroenterología,  
Hospital Clínico Universitario,  
Valencia.

**Xavier Molero Richard**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital General Universitario  
Vall d'Hebron, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**David Monfort i Miquel**

Unidad de Patología Digestiva,  
Consorci Sanitari de Terrassa,  
Barcelona.

**Miguel Ángel Montoro Huguet**

Unidad de Gastroenterología  
y Hepatología,  
Hospital General San Jorge, Huesca.

**Francisco Mora Miguel**

Servicio de Gastroenterología,  
Hospital Clínico Universitario,  
Valencia.

**Eduardo Moreno-Osset**

Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital Universitario Dr. Peset,  
Valencia.

**Juan Diego Morillas Sáinz**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Clínico, Madrid.

**José Muñoz Gutiérrez**

Servicio de Salud Internacional  
Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona

**Antonio Naranjo Rodríguez**

Unidad Clínica de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario Puerta del Mar,  
Cádiz.

**David Nicolás Pérez**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario de Canarias,  
La Laguna, Tenerife.

**Pilar Nos Mateu**

Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital Universitario La Fe, Valencia.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Vicente Ortíz Bellver**

Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital Universitario La Fe, Valencia.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Adolfo Parra Blanco**

Unidad de Endoscopia,  
Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario Central  
de Asturias, Oviedo.

**María Pellisé Urquiza**

Servicio de Gastroenterología,  
Institut de Malalties Digestives  
i Metabòliques,  
Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Andrés Peña Aldea**

Servicio de Gastroenterología,  
Hospital Clínico Universitario, Valencia.

**Ángeles Pérez Aísa**

Servicio de Gastroenterología,  
Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.

**Manuel Pérez-Miranda Castillo**

Servicio de Gastroenterología,  
Hospital Río Hortega, Valladolid.

**Virginia Pertejo Pastor**

Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital Universitario La Fe, Valencia.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Marta Piqueras Cano**

Unidad de Patología Digestiva,  
Consorci Sanitari de Terrassa,  
Barcelona.

**Julio Ponce García**

Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital Universitario La Fe, Valencia.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Marta Ponce Romero**

Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital Universitario La Fe, Valencia.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Vicente Pons Beltrán**

Unidad de Endoscopia Digestiva,  
Servicio de Medicina Digestiva,  
Hospital Universitario La Fe, Valencia.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Enrique Quintero Carrión**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario de Canarias,  
La Laguna, Tenerife.

**Claudio Rodríguez Ramos**

Unidad Clínica de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario Puerta del Mar,  
Cádiz.

**Vicente Sánchez Soler**

Servicio de Gastroenterología,  
Hospital Clínico Universitario,  
Valencia.

**Miquel Sans Cuffi**

Servicio de Gastroenterología,  
Institut de Malalties Digestives  
i Metabòliques,  
Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Santos Santolaria Piedrafita**

Unidad de Gastroenterología  
y Hepatología,  
Hospital General San Jorge, Huesca.

**Esteve Saperas Franch**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital General de Catalunya, Barcelona.

**Jordi Serra Pueyo**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital General Universitario  
Vall d'Hebron, Barcelona.

**XIV**

**Beatriz Sicilia Aladrén**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Complejo Asistencial de Burgos.

**Miguel Ángel Simón Marco**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Clínico Universitario, Zaragoza.

**M. José Soria de la Cruz**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Hospital Universitario Puerta del Mar,  
Cádiz.

**Eva C. Vaquero Raya**

Servicio de Gastroenterología.  
Institut de Malalties Digestives  
i Metabòliques, Hospital Clínic,  
IDIBAPS, Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades Hepáticas  
y Digestivas (CIBERehd).

**Enrique Vázquez-Sequeiros.**

Servicio de Gastroenterología,  
Hospital Universitario Ramón y Cajal,  
Madrid.

**Jesús Villarrubia Espinosa**

Servicio de Hematología,  
Hospital Universitario Ramón y Cajal,  
Madrid.

**Santiago Vivas Alegre**

Servicio de Aparato Digestivo,  
Complejo Asistencial Universitario  
de León.

# Índice de capítulos

## SECCIÓN I. ESÓFAGO

XV

- |  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Disfagia orofaríngea y trastornos motores esofágicos</b> .....               | <b>3</b>  |
| <i>V. Ortíz Bellver y P. Clavé Civit</i>   |           |
| <b>2. Enfermedad por reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett</b> .....        | <b>19</b> |
| <i>V. Garrigues Gil y V. Pons Beltrán</i>  |           |
| <b>3. Esofagitis y enteritis eosinofílicas</b> .....                               | <b>31</b> |
| <i>A.J. Lucendo Villarín y S. González Castillo</i>                                |           |
| <b>4. Lesiones por cáusticos. Traumatismos esofágicos y cuerpos extraños</b> ..... | <b>39</b> |
| <i>J. Ducóns García y A. Peña Aldea</i>  |           |
| <b>5. Esofagitis infecciosas</b> .....   | <b>49</b> |
| <i>M. Bustamante Balén y V. Pertejo Pastor</i>                                     |           |
| <b>6. Tumores del esófago</b> .....  | <b>59</b> |
| <i>M. Pellisé Urquiza y M. Ponce Romero</i>  |           |

## SECCIÓN II. ESTÓMAGO

- |  |            |
|--|------------|
| <b>7. Dispepsia funcional</b> .....  | <b>73</b>  |
| <i>J. Alcedo González y A. Pérez Aísa</i>                                  |            |
| <b>8. Gastroparesia, náuseas, vómitos, hipo y bezoar</b> .....             | <b>81</b>  |
| <i>A. Balboa Rodríguez y M. Bixquert Jiménez</i>                           |            |
| <b>9. Hemorragia digestiva alta</b> .....                                  | <b>97</b>  |
| <i>X. Calvet Calvo y P. Almela Notari</i>                                  |            |
| <b>10. Úlcera péptica e infección por <i>Helicobacter pylori</i></b> ..... | <b>109</b> |
| <i>J.P. Gisbert y C. Martín de Argila de Prados</i>                        |            |

<b>11. Gastroenteropatía por AINE</b> .....	<b>123</b>
<i>M.T. Arroyo Villarino y A. Lanas Arbeloa</i>	

<b>12. Tumores gástricos</b> .....	<b>133</b>
<i>E. Quintero Carrión y D. Nicolás Pérez</i>	

### SECCIÓN III. INTESTINO

<b>13. Seudobstrucción intestinal, íleo y obstrucción</b> .....	<b>147</b>
<i>A. Accarino Garaventa y F. Azpiroz Vidaur</i>	

XVI

<b>14. Síndrome del intestino irritable</b> .....	<b>155</b>
<i>F. Mearin Manrique</i>	

<b>15. Megacolon congénito y adquirido</b> .....	<b>167</b>
<i>J. Serra Pueyo y M. de Diego Suárez</i>	

<b>16. Enfermedad diverticular del colon</b> .....	<b>175</b>
<i>E. Moreno-Osset y F. Mora Miguel</i>	

<b>17. Estreñimiento idiopático simple</b> .....	<b>187</b>
<i>S. Delgado-Aros y M.J. Soria de la Cruz</i>	

<b>18. Diarrea aguda</b> .....	<b>201</b>
<i>L. Bujanda Fernández de Piérola y J. Barrio Andrés</i>	

<b>19. Diarrea postantibiótica. Colitis por <i>Clostridium difficile</i></b> .....	<b>213</b>
<i>O. Alarcón Fernández y B. Sicilia Aladrén</i>	

<b>20. Diarrea crónica y malabsorción intestinal</b> .....	<b>223</b>
<i>M. Esteve Comas y D. Monfort Miquel</i>	

<b>21. Enfermedad de Whipple, tuberculosis intestinal y otras enfermedades infecciosas crónicas</b> .....	<b>233</b>
<i>V. García Sánchez y M. Barreiro de Acosta</i>	

<b>22. Parasitosis intestinales</b> .....	<b>245</b>
<i>J. Gascón Brustenga y J. Muñoz Gutiérrez</i>	

<b>23. Enfermedad celíaca</b> .....	<b>265</b>
<i>S. Vivas Alegre y S. Santolaria Piedrafitra</i>	

<b>24. Colitis ulcerosa</b> .....	<b>279</b>
<i>E. Domènech Morral y F. Casellas Jordá</i>	

<b>25. Enfermedad de Crohn</b> .....	<b>293</b>
<i>P. Nos Mateu y J. Clofent Vilaplana</i>	
<b>26. Afectación perianal en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal</b> .....	<b>305</b>
<i>J. Hinojosa del Val y R. Alós Company</i>	
<b>27. Colitis colágena y linfocítica</b> .....	<b>319</b>
<i>F. Fernández Bañares y M. Piqueras Cano</i>	
<b>28. Linfomas intestinales</b> .....	<b>327</b>
<i>A. López San Román y J. Villarrubia Espinosa</i>	
<b>29. Tumor y síndrome carcinoide</b> .....	<b>335</b>
<i>I. Elizalde Apestegui y F. Borda Celaya</i>	
<b>30. Pólipos colorrectales y poliposis intestinal</b> .....	<b>345</b>
<i>M. Andreu García y A. Ferrández Arenas</i>	
<b>31. Cáncer colorrectal</b> .....	<b>359</b>
<i>X. Bessa Caserras y R. Jover Martínez</i>	
<b>32. Enfermedad rectoanal benigna</b> .....	<b>373</b>
<i>M. Mínguez Pérez y V. Sánchez Soler</i>	
<b>33. Isquemia intestinal</b> .....	<b>389</b>
<i>M.A. Montoro Huguet y M. Sans Cuffi</i>	
<b>34. Hemorragia digestiva baja</b> .....	<b>401</b>
<i>F. Feu Caballé y E. Saperas Franch</i>	

#### SECCIÓN IV. VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

<b>35. Litiasis biliar, colangitis aguda y colecistitis aguda</b> .....	<b>415</b>
<i>A. Naranjo Rodríguez y C. Rodríguez Ramos</i>	
<b>36. Pancreatitis aguda</b> .....	<b>427</b>
<i>E. de Madaria Pascual y J. Martínez Sempere</i>	
<b>37. Pancreatitis crónica</b> .....	<b>439</b>
<i>E.C. Vaquero Raya y X. Molero Richard</i>	
<b>38. Tumores biliopancreáticos</b> .....	<b>455</b>
<i>A. Ginès Gibert y J. Maurel Santasusana</i>	

**SECCIÓN V. ENDOSCOPIA TERAPÉUTICA**

- 39. Preparación de la endoscopia, prevención y tratamiento de las complicaciones**..... **469**  
*M.A. Simón Marco y J.D. Morillas Sainz*
- 40. Sedación en endoscopia digestiva**..... **479**  
*F. González-Huix Lladó y F. Igea Arisqueta*
- 41. Tratamiento endoscópico de la hemorragia digestiva: técnicas**..... **491**  
*E. Brullet Benedí y R. Campo Fernández de los Ríos*
- XVIII 42. Tratamiento endoscópico de lesiones preneoplásicas y tumores digestivos**..... **499**  
*G. Fernández Esparrach y A. Parra Blanco*
- 43. Terapéutica endoscópica de las enfermedades biliopancreáticas**..... **511**  
*M. Pérez-Miranda Castillo y E. Vázquez-Sequeiros*

**SECCIÓN VI. MISCELÁNEA**

- 44. Nutrición artificial**..... **525**  
*E. Cabré Gelada y M.A. Gassull Duro*
- 45. Anemia de origen digestivo**..... **537**  
*F. Bermejo San José y S. García López*

Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas



# Sección I

## Esófago



# Disfagia orofaríngea y trastornos motores esofágicos

V. Ortíz Bellver y P. Clavé Civit

## INTRODUCCIÓN

3

La disfagia es la percepción de dificultad para el transporte de los alimentos desde la boca hasta el estómago. El acto de la deglución consta de 4 fases: fase oral preparatoria, fase oral de transporte, fase faríngea y fase esofágica. Cuando está alterada la fase oral y/o faríngea se la denomina disfagia orofaríngea. La disfagia de origen esofágico puede estar causada por trastornos motores del cuerpo esofágico y/o de sus esfínteres.

## DISFAGIA OROFARÍNGEA FUNCIONAL

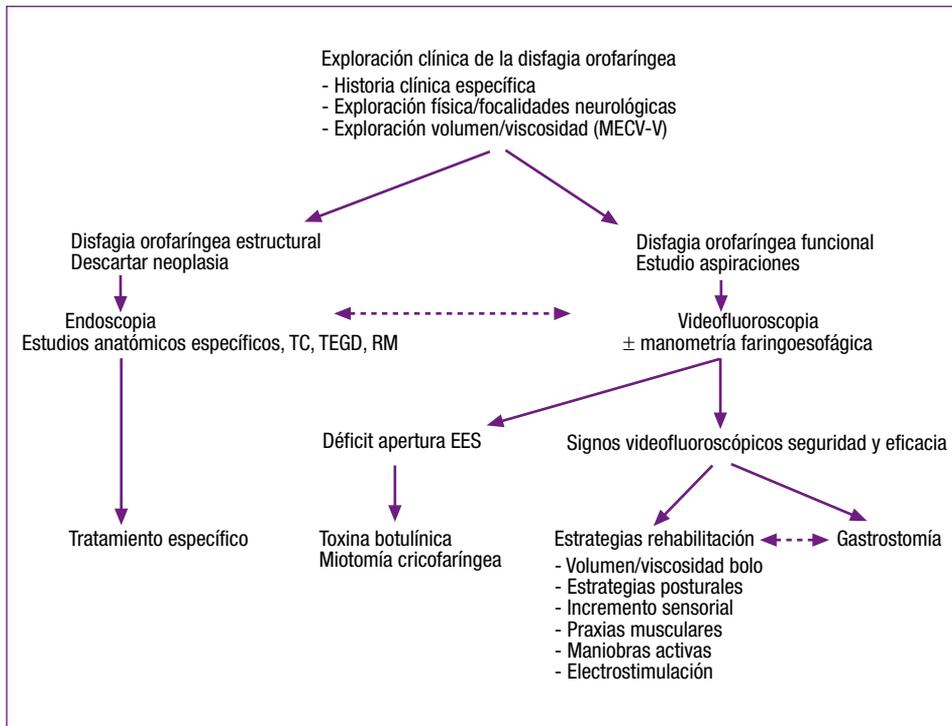
La disfagia orofaríngea funcional es un trastorno de la motilidad orofaríngea que afecta a la propulsión del bolo, a la reconfiguración orofaríngea durante la deglución o a la apertura del esfínter esofágico superior (EES).

### Prevalencia

La prevalencia de la disfagia orofaríngea funcional en pacientes con enfermedades neurológicas es muy elevada: afecta a más del 30% de pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular; al 52-82% con Parkinson; al 60% de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica; al 40% de pacientes con miastenia gravis; al 44% de pacientes con esclerosis múltiple, y hasta al 84% de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La disfagia es un síndrome geriátrico con una prevalencia del 56-78% en los ancianos institucionalizados, y hasta del 44% en los ancianos ingresados en un hospital general.

### Fisiopatología y diagnóstico

El objetivo del diagnóstico de la disfagia orofaríngea funcional es evaluar: a) la eficacia o capacidad de transporte de la deglución; b) la seguridad de la deglución o posibilidad de que se produzcan aspiraciones a la vía respiratoria, y c) el origen de los síntomas del paciente. Para el estudio de la deglución disponemos de 2 grupos de métodos de diagnóstico: a) los métodos clínicos (historia clínica y exploración clínica) que se utilizan como métodos de cribado, y b) las exploraciones complementarias específicas (videofluoroscopia [VFS] y manometría faringoesofágica [MFE]) que permiten estudiar la fisiopatología de la disfagia en cada paciente (fig. 1-1).



**Figura 1-1.** Algoritmo diagnóstico y terapéutico para los pacientes con disfagia orofaríngea. MECV-V: método de exploración clínica de la disfagia volumen-viscosidad; TC: tomografía computarizada; TEGD: tránsito esofagogastroduodenal; RM: resonancia magnética; EES: esfínter esofágico superior.

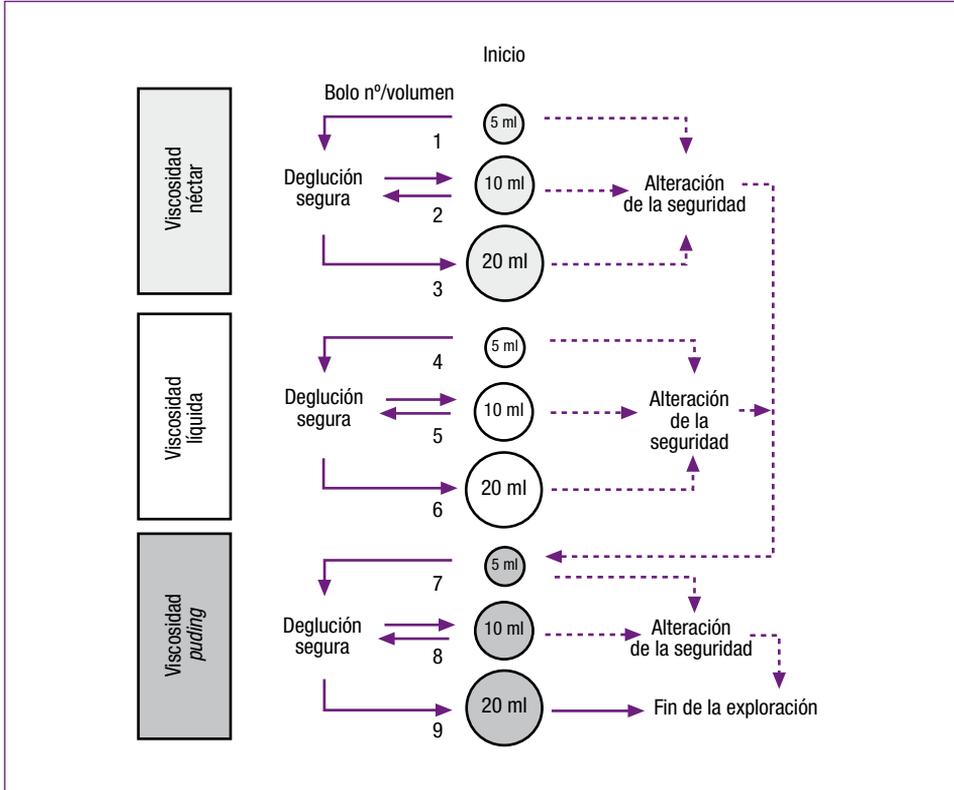
### Métodos clínicos

La disfagia a sólidos sugiere un problema obstructivo mientras que la disfagia a líquidos sugiere una disfagia funcional. Una historia de infecciones respiratorias repetitivas orienta a una disfagia funcional. Los atragantamientos, tos o voz húmeda sugieren una aspiración, aunque en pacientes neurológicos hasta el 40% de aspiraciones son silentes y no se acompañan de tos. El aumento del tiempo en cada ingesta y la pérdida de peso indican una disminución de la eficacia de la deglución. La exploración clínica de la deglución se realiza mediante bolos de 5-20 ml y diferentes viscosidades (20-4.000 mPa.s). Este método de cribado permite identificar signos que afectan a la eficacia de la deglución (sello labial, residuos orales, deglución fraccionada y residuos faríngeos) y signos que afectan a la seguridad de la deglución (tos relacionada con la deglución, voz húmeda o áfona, disminución de la saturación de oxígeno  $\geq 3\%$  registrada mediante un pulsioxímetro) (fig. 1-2) con una sensibilidad superior al 85% y, además, seleccionar el volumen y viscosidad del bolo más seguro y eficaz para cada paciente.

### Exploraciones complementarias

#### Videofluoroscopia

La VFS es una técnica radiológica dinámica que obtiene una secuencia en perfil lateral y anteroposterior de la deglución de un contraste hidrosoluble. Actualmente se considera

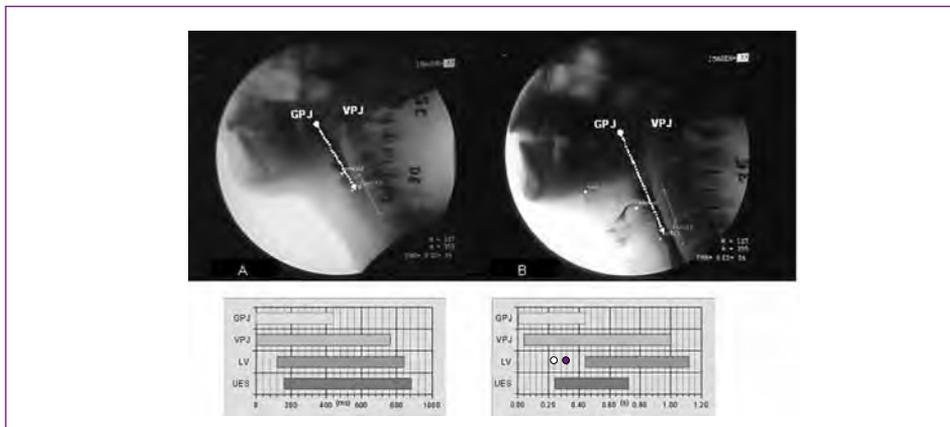


**Figura 1-2.** Algoritmo del método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V). El MECV-V es una prueba clínica de esfuerzo deglutorio que permite identificar las alteraciones de seguridad y eficacia de la deglución en pacientes con disfagia orofaríngea. La exploración se inicia por la viscosidad media y un volumen bajo para proteger al paciente y la exploración progresa mediante la administración de bolos de creciente dificultad hasta que el paciente presenta signos de aspiración. Si el paciente presenta signos de alteración de la seguridad, se interrumpe la serie y se pasa a una serie de viscosidad superior.

esta técnica como el patrón oro del estudio de la disfagia orofaríngea. Los objetivos de la VFS son objetivar los signos de seguridad y la eficacia de cada fase de la deglución, evaluar la eficacia de los tratamientos y cuantificar la respuesta motora orofaríngea. La VFS permite identificar a los pacientes con aspiraciones silentes que están en riesgo elevado de presentar una neumonía aspirativa.

*Signos videofluoroscópicos de la fase oral.* Las alteraciones del sello labial, la apraxia (dificultad, retraso o imposibilidad en iniciar la fase oral) y la disminución del control y de la propulsión lingual del bolo afectan a la eficacia de la fase oral. La principal alteración de la seguridad de la fase oral es la insuficiencia del sello palatogloso (lengua-paladar blando) que puede originar una aspiración predeglutoria.

*Signos videofluoroscópicos de la fase faríngea.* El residuo en la vallecula o en los senos piriformes y las alteraciones de apertura del EES disminuyen la eficacia de la deglución. Se denomina penetración a la entrada de contraste en el vestíbulo laríngeo sin rebasar las



**Figura 1-3.** Configuración temporal de la respuesta motora orofaríngea durante la ingesta de un bolo de 5 ml de viscosidad líquida en un individuo sano (A) y en un paciente con disfagia neurógena que presenta una aspiración (B). El paciente presenta un incremento en la duración total de la respuesta orofaríngea y un retardo en el cierre del vestíbulo laríngeo y de la apertura del esfínter superior. El punto blanco indica el momento de la penetración de contraste en el vestíbulo laríngeo y el punto lila indica el paso al árbol traqueobronquial (aspiración). GPJ: sello glosopalatino; VPJ: sello velopalatino; LV: vestíbulo laríngeo; UES: esfínter esofágico superior.

cuerdas vocales. Si se produce una aspiración el contraste atraviesa las cuerdas y pasa al árbol traqueobronquial (fig. 1-3).

**Respuesta motora orofaríngea.** La posibilidad de digitalización y análisis cuantitativo de las imágenes de la VFS permite una medida precisa de la respuesta motora orofaríngea en los pacientes con disfagia (fig. 1-3). Como se observa en la figura 1-3, la lentitud en el cierre del vestíbulo laríngeo y en la apertura del EES son las alteraciones responsables de las aspiraciones. Los residuos orofaríngeos se producen por la disminución de la fuerza de propulsión lingual.

### Manometría faringoesofágica

La MFE es la técnica de elección para el estudio de la relajación del EES. En condiciones normales, la completa relajación del EES permite alcanzar presiones subatmosféricas durante la deglución. La incapacidad de que el EES se relaje y la consecuente disminución de su complianza ocasionan un incremento en la presión residual en el esfínter y la hipofaringe a medida que se incrementa el volumen del bolo. Las alteraciones de la relajación del EES pueden deberse a una espasticidad muscular de origen neurológico (enfermedad de Parkinson, traumatismo craneoencefálico [TCE], lesiones medulares) o a la fibrosis del EES en pacientes con divertículo de Zenker. El progresivo incremento de la presión hipofaríngea causada por la elevada resistencia del EES ocasiona el desarrollo por pulsión del divertículo de Zenker.

### Tratamiento de la disfagia orofaríngea

La aplicación de programas de diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea ocasiona una importante reducción de la incidencia de neumonías por aspiración y la mejora

del estado nutricional (fig. 1-1). El objetivo del tratamiento de la disfagia orofaríngea es el mantenimiento de la vía oral mientras sea posible mantener el estado nutricional y evitar las complicaciones respiratorias. Las estrategias de tratamiento de la disfagia orofaríngea se agrupan en 4 grandes grupos: a) tratamiento rehabilitador (estrategias posturales, incremento sensorial, praxias neuromusculares y maniobras específicas); b) modificación de las características del bolo: volumen y viscosidad; c) gastrostomía endoscópica percutánea, y d) procedimientos quirúrgicos sobre el EES. La mejor práctica clínica actual consiste en la selección del tratamiento de los pacientes con disfagia en función de la gravedad de las alteraciones de eficacia y seguridad identificadas durante el estudio funcional: a) los pacientes con alteraciones discretas de la eficacia y una correcta seguridad pueden seguir una dieta libre; b) los pacientes con alteraciones moderadas requieren cambios destinados a disminuir el volumen e incrementar la viscosidad del bolo alimentario; c) los pacientes con alteraciones graves van a requerir además técnicas del tipo postural, maniobras activas e incremento sensorial oral, y d) existe un grupo de pacientes con alteraciones tan graves que no es posible tratarlas mediante la aplicación de las técnicas de rehabilitación, en los que la vía oral no es posible y es necesaria la colocación de una gastrostomía endoscópica percutánea. En casos extremos, en los que el paciente continúa aspirando secreciones orofaríngeas, se debe considerar una inyección de toxina botulínica en las glándulas salivales o, en última instancia, una separación laringotraqueal. La miotomía del cricofaríngeo debe restringirse a los pacientes con alteración de la apertura y relajación del EES asociados al divertículo de Zenker en pacientes con el reflejo deglutorio preservado.

### Tratamiento rehabilitador

#### Estrategias posturales

Permiten modificar las dimensiones de la orofaringe y de la vía que debe seguir el bolo. La flexión anterior del cuello permite proteger la vía respiratoria; la flexión posterior facilita el drenaje gravitatorio faríngeo y mejora la velocidad de tránsito oral; la rotación de la cabeza hacia el lado faríngeo paralizado dirige la comida al lado sano, aumenta la eficacia del tránsito faríngeo y facilita la apertura del EES; la deglución en decúbito lateral o supino protege de la aspiración de un residuo hipofaríngeo. El efecto de estas estrategias es modesto ya que como mucho consiguen evitar las aspiraciones en el 25% de los pacientes en que se aplican.

#### Estrategias de incremento sensorial oral

Son útiles en pacientes con apraxia o alteraciones de la sensibilidad oral (muy frecuente en pacientes ancianos). La mayoría de estrategias de incremento sensorial comprenden la estimulación mecánica de la lengua, modificaciones del bolo (volumen, temperatura, y sabor) o la estimulación mecánica de los pilares faríngeos. Los sabores ácidos, como el del limón o la lima, o las sustancias frías (helado, hielo) desencadenan el mecanismo de la deglución y pueden reducir el número de aspiraciones.

#### Praxias neuromusculares

Tienen como objetivo mejorar la fisiología de la deglución, y el tono, la sensibilidad y la motricidad de las estructuras orales (labios, lengua) y la musculatura suprahiodea. Una de estas praxias, denominada maniobra de Shaker (un ejercicio isométrico-isotónico de flexión anterior del cuello para potenciar la musculatura suprahiodea de 6 semanas de duración), ha conseguido demostrar un cambio en la fisiología orofaríngea y un efecto terapéutico en los pacientes con disfagia. En concreto, la maniobra de Shaker origina un significativo incre-

mento en la apertura anteroposterior del EES y del desplazamiento anterior de la laringe. Además los pacientes mostraron una significativa disminución en el residuo posdeglutorio y en las presencia de aspiraciones posdeglutorias.

### Maniobras deglutorias específicas

Están específicamente dirigidas a compensar alteraciones biomecánicas concretas, y el paciente debe ser capaz de aprenderlas y realizarlas de forma automatizada. Las más importantes son la deglución supraglótica, la super/supraglótica, la deglución de esfuerzo o forzada, la doble deglución y la maniobra de Mendelsohn. El efecto terapéutico de estas estrategias es moderado, su aplicación requiere un paciente cognitivamente íntegro y colaborador, y los efectos son evidenciables a medio y largo plazo.

### Electroestimulación

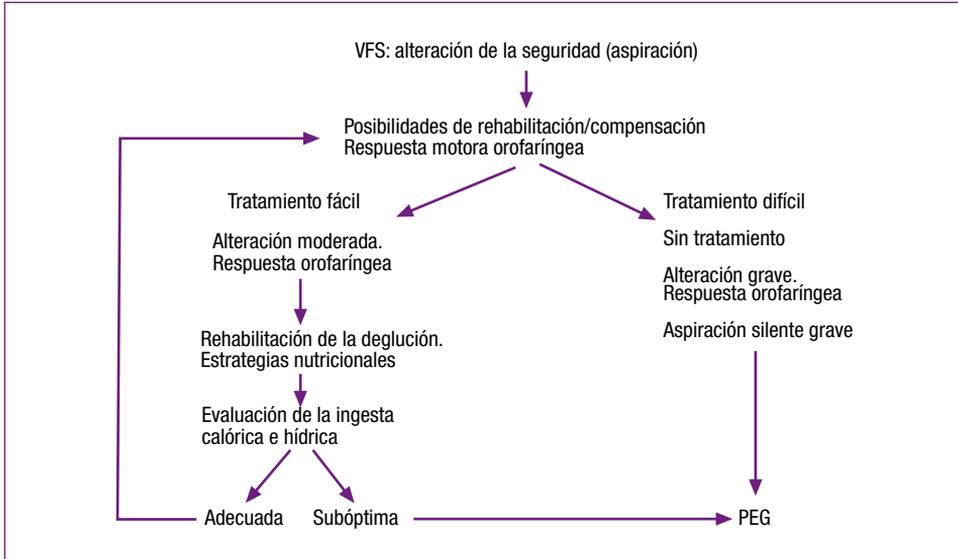
8 También llamada estimulación eléctrica transcutánea o intramuscular de los músculos milohioideos y tirohioideos, es un tratamiento descrito recientemente que permite incrementar el ascenso hioideo y laríngeo y mejorar la protección frente a las aspiraciones.

### Modificación del volumen y viscosidad del bolo

Diversos grupos de expertos están de acuerdo en que la modificación de la textura de los líquidos es extremadamente importante para asegurarse de que los pacientes con disfagia orofaríngea funcional asociada al envejecimiento o a enfermedades neurológicas estén adecuadamente nutridos e hidratados sin que presenten aspiraciones. En pacientes con disfagia neurógena, la reducción del volumen del bolo y los incrementos de viscosidad causan un importante efecto terapéutico sobre los signos de eficacia y seguridad. La viscosidad es una propiedad física que se puede medir y se expresa en unidades del Sistema Internacional denominadas pascal-segundo (Pa.s). La prevalencia de penetraciones y aspiraciones es máxima con líquidos (20 mPa.s) y disminuye con bolos de viscosidad néctar (300 mPa.s) y *puding* (4.000 mPa.s). El efecto terapéutico de los incrementos de viscosidad es muy intenso; la prevalencia de aspiraciones de bolos líquidos sobrepasa el 20% en pacientes neurológicos y ancianos y se reduce significativamente mediante viscosidad néctar (10,5%) y viscosidad *puding* (5,3%). Los cambios de volumen y viscosidad del bolo alimentario son un tratamiento muy valioso ya que se trata de un método de gran eficacia terapéutica, no fatiga, no requiere integridad cognitiva y no conlleva ningún aprendizaje, y la aplicación de la estrategia corre a cargo del cuidador. Diversas sociedades dietéticas han desarrollado guías de adaptación de los alimentos con las viscosidades y texturas más adecuadas en función de la severidad de la disfagia y del estado nutricional del paciente.

### Gastrostomía endoscópica percutánea

La gastrostomía endoscópica percutánea está indicada en pacientes con enfermedades crónicas o progresivas con una esperanza de vida de al menos 3 meses (fig. 1-4). La alimentación por sonda nasogástrica sólo está justificada en pacientes con disfagia aguda que puede evolucionar favorablemente a reutilizar la vía oral en un período inferior a 2 meses. Está totalmente desaconsejada la utilización de la sonda nasogástrica en pacientes con enfermedades crónicas o progresivas en los que va a evitarse la vía oral por un período superior a 2 meses. En la mayoría de pacientes que requieren una gastrostomía es posible y debe intentarse mantener una pequeña proporción de alimentación por vía oral en condiciones de seguridad.



**Figura 1-4.** Algoritmo para la indicación de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) en pacientes con disfagia orofaríngea grave asociada a una enfermedad crónica (accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, posradioterapia) o progresiva (enfermedades neurodegenerativas, envejecimiento). La selección del tratamiento se realiza en función de las alteraciones de la seguridad de la deglución observadas durante la videofluoroscopia (VFS) y las posibilidades de tratamiento.

## Tratamiento quirúrgico de la disfagia orofaríngea

### Pacientes con alteraciones de apertura del cricofaríngeo sin divertículo

La selección de los pacientes para la miotomía del EES es difícil. La miotomía está exclusivamente indicada en pacientes con disfagia orofaríngea que presenten: a) una alteración de la apertura del esfínter con una disminución de la complianza y un incremento de la resistencia al flujo, y b) una propulsión lingual y respuesta motora orofaríngea preservada. Los marcadores manométricos para la selección de estos pacientes son la pérdida del descenso de presión subatmosférica y el incremento en la presión intrabolo en el registro manométrico. En los pacientes sin antecedentes neurológicos y reflejo deglutorio preservado, los resultados son positivos en dos tercios de los pacientes intervenidos. Por el contrario, los resultados de la miotomía son mediocres cuando se aplica a pacientes con trastornos espásticos de la apertura del EES (enfermedad de Parkinson, TCE) y alteraciones severas de la respuesta motora orofaríngea asociadas a disfagia neurógena.

### Pacientes con divertículo de Zenker

El estudio histológico del EES de los pacientes con divertículo de Zenker demuestra la degeneración del tejido muscular estriado y su sustitución por tejido fibroadiposo mucho menos distensible. Mediante estudios funcionales se ha demostrado que en los pacientes con divertículo de Zenker la miotomía del cricofaríngeo normaliza la presión hipofaríngea y la distensibilidad del EES y es por tanto un elemento imprescindible en el tratamiento de estos pacientes. Una reciente revisión de los resultados del tratamiento quirúrgico del divertículo de Zenker sugiere que el tratamiento de elección de los divertículos pequeños

(< 2 cm) es la miotomía exclusivamente; los divertículos de tamaño moderado pueden ser tratados mediante miotomía asociada a suspensión y los de tamaño grande mediante miotomía asociada a resección del divertículo. Los resultados clínicos y funcionales de la vía abierta en pacientes con divertículo de Zenker son excelentes (> 96%) y la tasa de complicaciones baja. Más recientemente se han descrito técnicas endoscópicas de división de la pared común entre el divertículo y la luz esofágica mediante aplicación de láser CO<sub>2</sub> o mediante una sutura mecánica que establece una anastomosis entre la pared esofágica posterior y la anterior del divertículo y secciona el cricofaríngeo.

### *Indicaciones de la inyección de toxina botulínica en el esfínter esofágico superior*

10

La inyección de toxina botulínica sobre el músculo cricofaríngeo permite conseguir la parálisis (relajación) de éste permitiendo la deglución en pocos días. Tiene como inconveniente que el efecto es gradualmente reversible aunque es posible repetir las sesiones. Está indicada en pacientes con disfunción primaria del cricofaríngeo, cuando se precise un efecto transitorio o en aquellos casos en que la miotomía sea de muy alto riesgo. Con el paciente sedado, se practica la endoscopia, se localiza la hipofaringe, el músculo cricofaríngeo y se inyecta la toxina con una aguja de esclerosis a nivel dorso medial (50%) y a cada lado del músculo (25%). Se suele administrar entre 50-100 U por sesión. La sesión suele durar unos 20 min aproximadamente y requiere un ingreso hospitalario corto.

## TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS

### Concepto y clasificación

Los trastornos motores del esófago se caracterizan por la alteración de la función del músculo liso esofágico, bien del peristaltismo del cuerpo esofágico o de la presión y/o relajación del esfínter esofágico inferior (EEI).

Se diferencian los primarios —no asociados a ninguna otra situación que pudiera ser su causa— de los secundarios, que aparecen en el contexto de otra enfermedad neuromuscular, sistémica, metabólica, infecciosa o tumoral (tabla 1-1) que se considera su origen.

### *Trastornos motores primarios del esófago*

La manometría esofágica es la técnica que permite el diagnóstico de los trastornos motores esofágicos. La introducción de la manometría de alta resolución y la representación topográfica de las presiones obtenidas ha llevado a un mejor conocimiento de la fisiopatología esofágica. Ello se ha traducido en una nueva clasificación de los trastornos motores esofágicos (tabla 1-2) que los divide en 2 subgrupos según sea la presión integrada de relajación del EEI. Este parámetro es la media de la presión de relajación más baja durante 4 s después de la deglución líquida, siendo 15 mmHg el punto de corte para diferenciar las 2 categorías.

La acalasia esofágica es el trastorno motor digestivo mejor caracterizado. Se define por la alteración en la relajación del EEI tras la deglución y por la ausencia de ondas peristálticas en el esófago inferior. Su incidencia se ha estimado en 0,5 casos por 100.000 habitantes/año. Su etiología es desconocida. El mecanismo patogénico en la acalasia idiopática es la pérdida inflamatoria de las neuronas inhibitorias del plexo mientérico esofágico, que en el EEI y en el cuerpo esofágico provocaría una disminución en la disponibilidad de neuro-

Tabla 1-1 Causas de los trastornos motores esofágicos secundarios

**Enfermedad por reflujo gastroesofágico**

**Lesiones estenosantes esofágicas:**

- Estenosis péptica
- Estenosis cáustica
- Carcinoma esofágico
- Adenocarcinoma de cardias
- Obstrucción por funduplicatura

**Enfermedades neoplásicas no esofágicas:**

- Carcinoma pulmonar
- Carcinoma pancreático
- Carcinoma prostático
- Otros

**Enfermedades sistémicas:**

- Esclerodermia, polimiositis y dermatomiositis
- Diabetes mellitus
- Enfermedades tiroideas
- Neuropatía alcohólica

**Otras causas:**

- Seudobstrucción intestinal crónica idiopática
- Amiloidosis
- Enfermedad de Chagas

Tabla 1-2 Clasificación de Chicago de los trastornos motores esofágicos

Trastorno motor	Criterio diagnóstico
<b>Relajación de la unión EG normal (PRI &lt; 15 mmHg) y PIB normal (media &lt; 15 mmHg)</b>	
Peristalsis ausente	100% de degluciones sin peristalsis
Esofago hipocontráctil	> 30% de degluciones con menos de 30 mmHg en 3 cm o más en el contorno isobárico distal
Esofago hipercontráctil	VFC normal, ICD 5.000-8.000 mmHg/s/cm o EEI tras contracción > 180 mmHg
Esofago en cascanueces	VFC normal, ICD > 8.000 mmHg/s/cm
Espasmo esofágico distal	Espasmo (VFC > 8 cm/s) en el 20% o más de las degluciones Segmentario (afecta a S2 o S3) Difuso (afecta a S2 y S3)
<b>Relajación de la unión EG anormal (PRI ≥ 15 mmHg) y/o PIB elevado</b>	
Acalasia	
Clásica	Ausencia de peristalsis o < 30 mmHg
Con compresión	≥ 20% de ondas con presurización panesofágica > 30 mmHg
Espástica	≥ 20% de ondas espásticas (VFC > 8 cm/s)
Obstrucción funcional de la unión EG	VFC normal con PIB máxima > 15 mmHg

EG: esofagogastrica; PRI: presión integrada de relajación; PIB: presión intrabolo; VFC: velocidad del frente contráctil; ICD: integral de la contractibilidad distal (medida de la vigorosidad contráctil); EEI: esfínter esofágico inferior.

transmisores inhibidores como el óxido nítrico y el polipéptido intestinal vasoactivo, responsables de la relajación del músculo liso y de la aparición del peristaltismo.

### *Trastornos motores esofágicos secundarios*

La situación clínica con mayor frecuencia asociada a alteraciones motoras del esófago es la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Algunas anomalías motoras pueden ser la causa del reflujo (hipotonía del EEI) o condicionar su gravedad (alteraciones del peristaltismo esofágico). A su vez, los cambios inflamatorios provocados por el reflujo pueden alterar la función esofágica.

En la esclerodermia se produce fibrosis y degeneración del músculo liso esofágico, respetándose el músculo estriado. Esto provoca una hipotonía del EEI y una alteración progresiva del peristaltismo esofágico. Con frecuencia existe reflujo gastroesofágico, que suele ser grave, y puede aparecer disfagia por alteración del tránsito esofágico.

En otras situaciones, como la diabetes mellitus y el alcoholismo, las alteraciones motoras esofágicas no suelen provocar manifestaciones clínicas.

12

### **Crterios diagnósticos**

La endoscopia tiene una utilidad limitada en el diagnóstico de los trastornos motores esofágicos pero es imprescindible su realización para descartar otras enfermedades o complicaciones.

Los trastornos motores primarios del esófago se diagnostican según criterios manométricos, tras descartar cualquier etiología que pueda justificar su presencia. Los criterios diagnósticos actuales se expresan en la tabla 1-1. Esta novedosa clasificación basada en los conocimientos aportados por la manometría de alta resolución está en pleno proceso de aplicación y probablemente precise ser modificada o adaptada conforme avance el conocimiento de la técnica.

La mera presencia de una alteración en la función del EEI o del cuerpo esofágico en el contexto de una enfermedad que pueda ser su origen es suficiente para el diagnóstico de trastorno motor esofágico secundario.

El diagnóstico diferencial de la acalasia debe realizarse con la pseudoacalasia, especialmente con la de origen neoplásico. Los datos que apoyan este diagnóstico son el inicio de los síntomas a una edad avanzada, la progresión rápida de éstos, pérdida de peso importante y dificultad para franquear el cardias con el endoscopio. Si existe sospecha clínica, la prueba de elección es la ultrasonografía endoscópica y la toma de biopsias que puede ser dirigida.

### **Tratamiento**

#### *Acalasia esofágica*

La causa de la degeneración neuronal característica de la acalasia es desconocida y, por ello, no existe tratamiento etiológico que normalice la función esofágica. Las alternativas terapéuticas disponibles son de carácter paliativo y su objetivo es disminuir la presión del EEI para mejorar el vaciamiento esofágico y conseguir el alivio de la sintomatología y mejorar la calidad de vida. La manometría de alta resolución permite obtener mayor información cuya aplicabilidad clínica está por definir. La información aportada por esta técnica permite clasificar la acalasia en 3 tipos. Se ha sugerido que esta clasificación tendría valor pro-

nóstico, de tal forma que los pacientes del tipo II (acalasia con compresión) responderían mejor a cualquier forma de tratamiento que los del tipo I (acalasia clásica) y III (acalasia espástica).

### Tratamiento farmacológico

Diversas sustancias pueden relajar el músculo liso y disminuir la presión de reposo del EEI. Entre ellas cabe destacar los nitratos de acción prolongada (como dinitrato de isosorbida) y los antagonistas del calcio (como nifedipino, que se utiliza en dosis de 10 mg por vía oral o sublingual antes de las comidas o cuando aparece dolor torácico). Su utilidad real en la práctica clínica es escasa, ya que su eficacia es limitada y provocan con frecuencia efectos secundarios, especialmente cefalea, rubor facial y edemas. Se indican en pacientes con síntomas leves; en quienes no es posible otra opción terapéutica o la rechazan, y como tratamiento sintomático, complementario de otro más eficaz.

### Inyección de toxina botulínica

La toxina botulínica produce una disminución de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas. La razón de su uso en la acalasia es compensar la pérdida de efecto de la inervación inhibitoria con una disminución del efecto de la inervación excitadora. Se administra por vía endoscópica inyectando 20-25 U en cada cuadrante justo por encima de la unión esofagogástrica.

Produce una disminución de la presión del EEI y una mejoría sintomática en el 70-80% de los pacientes al mes del tratamiento. Su inconveniente es la transitoriedad de su efecto, ya que menos de la mitad de los pacientes refieren mejoría transcurrido un año. Su eficacia parece ser mayor en los pacientes de más edad. En comparación con la dilatación neumática, su eficacia es significativamente menor a los 6 y 12 meses tras el tratamiento. Los efectos secundarios son escasos y leves, apareciendo reflujo gastroesofágico en menos del 5% de los pacientes. Es un tratamiento de fácil aplicación que no requiere hospitalización pero debe considerarse su elevado precio, que aumenta por la necesidad de repetir su administración.

La transitoriedad de su efecto condiciona que la inyección de toxina botulínica se reserve para pacientes con riesgo excesivo para la dilatación neumática y la cardiomiectomía, o para quienes no desean recibir estos tratamientos.

### Dilatación forzada del cardias

El dilatador más empleado en la actualidad es el tipo Rigidflex®, que consiste en un balón de polietileno de 10 cm de longitud y 3, 3,5 o 4 cm de diámetro. Se monta sobre un catéter flexible y se comprueba su correcta situación en el EEI mediante control fluoroscópico. Con la primera sesión de dilatación neumática se obtienen resultados excelentes o buenos tanto a corto (65-85%) como a largo plazo (40-50%), aunque las siguientes sesiones son menos eficaces. Globalmente, con este tratamiento se consiguen buenos resultados a largo plazo en más de dos tercios de los pacientes y es más eficaz para el alivio de la disfagia que del dolor. Los factores más útiles para predecir su eficacia son: la edad del paciente (menos eficaz en jóvenes) y la presión del EEI tras la dilatación (más eficaz si < 10 mmHg).

La principal complicación a corto plazo es la perforación. Su incidencia es baja y obliga a considerar la pertinencia de tratamiento quirúrgico inmediato. A veces se trata de una microperforación que en algunos casos puede manejarse con tratamiento conservador. El reflujo gastroesofágico es la principal complicación a medio y largo plazo. Aparece con

frecuencia y puede cursar sin síntomas: razón por la cual es útil realizar un examen endoscópico del esófago de manera rutinaria en estos pacientes. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) es efectivo para controlar esta complicación.

Las principales contraindicaciones son: a) la existencia de un divertículo epifrénico, si bien no se ha demostrado que incremente el riesgo de perforación; b) las situaciones cardiorrespiratorias agudas u otras que incrementen sus riesgos, y c) la falta de colaboración del paciente. La existencia de una hernia hiatal no es una contraindicación formal.

### Cardiomiotomía

Consiste en la miotomía anterior de las fibras del EEI, que se extiende 1 cm hacia el estómago y varios hacia el esófago. Puede realizarse mediante acceso abdominal o torácico, preferiblemente mediante laparoscopia o toracoscopia. Con frecuencia se asocia una fundoplicatura como método antirreflujo.

14 Los resultados son excelentes o buenos en el 80% de los pacientes. Se ha observado una disminución en la eficacia con el paso del tiempo.

La mortalidad es muy baja, nula en las series que han empleado cirugía endoscópica. La complicación más frecuente es el reflujo gastroesofágico. Su incidencia es menor si se ha realizado técnica antirreflujo.

La cirugía puede indicarse como primera elección en la acalasia. Según un número limitado de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, la miotomía por vía laparoscópica podría ser la técnica más efectiva: con menor tasa de recidiva sintomática y sin un número mayor de complicaciones. Es el tratamiento adecuado tras el fracaso de la dilatación neumática. Su indicación es obligada en pacientes en quienes no ha sido posible excluir con un grado de seguridad razonable la existencia de un carcinoma de cardias.

### Otros tratamientos

En la actualidad, la miotomía endoscópica del EEI es un tratamiento experimental. En pacientes con sintomatología importante que no responden a otros tratamientos —generalmente portadores de megaesófago— puede realizarse una resección esofágica con reconstrucción. En pacientes muy ancianos y con enfermedades asociadas importantes que impiden cualquier tratamiento eficaz puede conseguirse una alimentación adecuada mediante una gastrostomía.

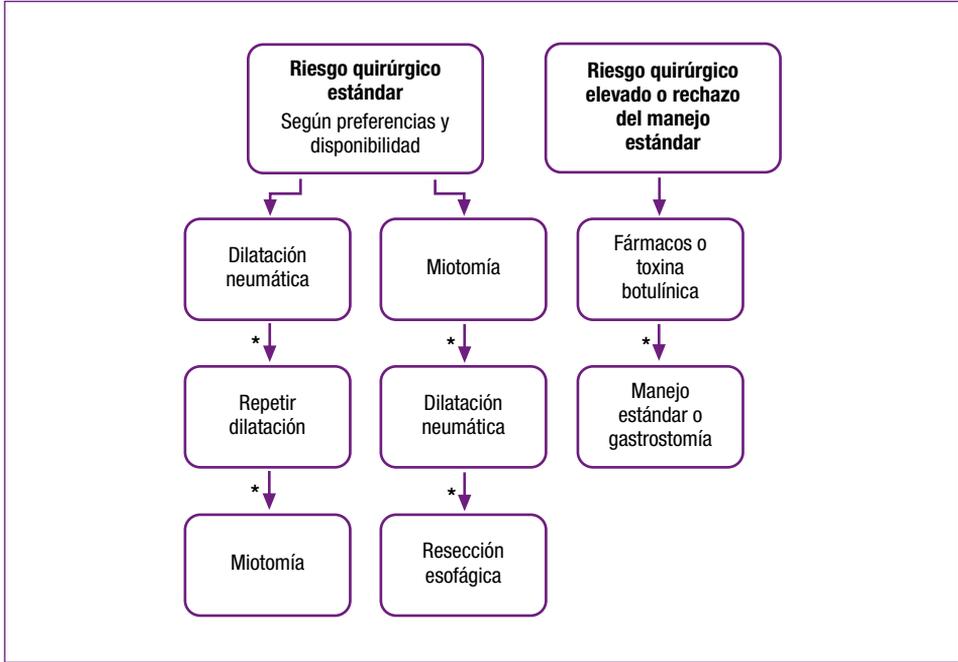
### Selección del tratamiento

Los factores básicos para elegir el tratamiento son: la opinión del paciente una vez informado, las opciones terapéuticas disponibles, el riesgo vital del paciente y la intensidad de los síntomas. Se ha indicado que la pauta más coste-efectiva es la realización de la dilatación neumática como primer tratamiento, reservando la cardiomiotomía para los fracasos de ésta. Los fármacos miorrelajantes y la inyección de toxina botulínica tienen un papel colateral en el manejo de los pacientes con acalasia. En la figura 1-5 se presenta una propuesta de tratamiento de la acalasia.

### Espasmo esofágico difuso

Actualmente se prefiere la denominación espasmo esofágico distal (EED), que puede ser segmentario (si afecta a uno de los dos tercios distales del esófago) o difuso (si afecta a ambos).

Dado que el reflujo gastroesofágico puede ser causa de este tipo de trastorno motor, es adecuado ensayar un tratamiento con IBP a dosis altas. El tratamiento farmacológico



**Figura 1-5.** Algoritmo terapéutico en la acalasia esofágica. \*Fracaso terapéutico.

mediante miorelajantes (nitratos y bloqueadores de los canales del calcio) ofrece resultados variables e impredecibles. En general deben ensayarse, porque son eficaces en algunos pacientes. Los fármacos antidepressivos y las benzodiazepinas pueden ser útiles en pacientes con psicopatología.

La toxina botulínica es el tratamiento mejor estudiado para el EED. En todos los estudios mejora la sintomatología en la mayoría de pacientes, tanto la disfagia como el dolor torácico.

En general, la dilatación forzada del cardias no es eficaz; no obstante, puede intentarse en pacientes con hipertonia y/o función anormal del EEI.

La miotomía en el EED debe ser más extensa que en la acalasia, lo que requiere laparotomía. Debe reservarse para pacientes seleccionados, con síntomas muy floridos y que no responden a otras medidas. Sus resultados son peores que los obtenidos en la acalasia.

### Otros trastornos motores primarios del esófago

Otras alteraciones motoras suelen ser hallazgos manométricos que no constituyen entidades clínicas bien definidas y sobre los que no existen estudios terapéuticos que permitan hacer recomendaciones.

Es útil ensayar un tratamiento antisecreto con IBP. Algunos casos que cursan con hipertonia del EEI pueden beneficiarse de la dilatación forzada del cardias o de la inyección de toxina botulínica. Debe realizarse un seguimiento para observar si se produce una progresión de la alteración motora hacia formas más avanzadas.

*Trastornos motores esofágicos secundarios*

Se indica el tratamiento de la enfermedad de base cuando se conoce. En la esclerodermia, el tratamiento antisecretor potente con IBP es muy eficaz para controlar el reflujo gastroesofágico, pero habitualmente debe administrarse durante toda la vida del paciente. El tratamiento quirúrgico antirreflujo no suele indicarse por el riesgo de aparición de disfagia dada la profunda alteración del peristaltismo característica de esta enfermedad, pero puede ser necesario en algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes. Los trastornos motores que aparecen en el contexto de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus manifestaciones clínicas responden bien al tratamiento antisecretor.

16

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
<b>Disfagia orofaríngea</b>		
La aplicación de programas de diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea ocasiona una importante reducción de la incidencia de neumonías por aspiración y una mejora del estado nutricional	1a	A
Tratamiento rehabilitador de la disfagia orofaríngea (estrategias posturales, incremento sensorial, praxias neuromusculares, maniobras específicas, electroestimulación)	2a	B
Cambios de volumen y viscosidad del bolo. Adaptación de las características de la dieta	1a	A
Gastrostomía endoscópica percutánea	2a	B
Miotomía del cricofaríngeo en pacientes con divertículo de Zenker	1b-1c	A
Miotomía del cricofaríngeo en pacientes con disfunción del esfínter esofágico superior sin divertículo de Zenker	2b	B
Toxina botulínica en pacientes con disfunción del esfínter esofágico superior	2b	B
<b>Trastornos motores esofágicos</b>		
Respecto al tratamiento farmacológico (nitratos de acción prolongada, antagonistas del calcio) en la acalasia no hay evidencia suficiente para aconsejar su uso en la práctica clínica	2b	B
La inyección de toxina botulínica está indicada en pacientes con acalasia con riesgo excesivo para la dilatación neumática y la miotomía, o que no desean recibir estos tratamientos	1a	A
La dilatación forzada del cardias es una forma de tratamiento efectiva y segura en la acalasia	1a	A
El tratamiento quirúrgico es una opción válida como primera elección en la acalasia	1a	A

La cardiomiomía es el tratamiento adecuado tras el fracaso de la dilatación neumática	1a	A
La incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico tras la cardiomiomía es menor si se asocia técnica antirreflujo	1b	A
El tratamiento con toxina botulínica mejora los síntomas en el esfínter esofágico distal	1b	A

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bashashati M, Andrews C, Ghosh S, Storr M. Botulinum toxin in the treatment of diffuse esophageal spasm. *Dis Esophagus*. 2010 May 4. [Epub ahead of print].
- Bours GJ, Speyer R, Lemmens J, Limburg M, De Wit R. Bedside screening tests vs. videofluoroscopy or fibreoptic endoscopic evaluation of swallowing to detect dysphagia in patients with neurological disorders: systematic review. *J Adv Nurs*. 2009;65:477-93.
- Clavé P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr*. 2008;27:806-15.
- Clavé P, Arreola V, Velasco M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea funcional. Aspectos de interés para el cirujano digestivo. *Cir Esp*. 2007;82:62-76.
- Clavé P, Bianchi A. Disfagia orofaríngea y divertículo de Zenker. En: Parrilla Paricio P, Landa García JI, directores. *Cirugía AEC. Manual de Cirugía de la Asociación Española de Cirujanos*. 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
- Clavé P, De Kraa M, Arreola V, et al. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1385-94.
- Cook IJ, Gabb M, Panagopoulos V, et al. Pharyngeal (Zenker's) diverticulum is a disorder of upper esophageal sphincter opening. *Gastroenterology*. 1992;103:1229-35.
- Cook IJ, Kahrillas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology*. 1999;116:455-78.
- Garrigues V, Ortiz V, Casanova C, et al. Disease-specific health-related quality of life in patients with esophageal achalasia before and after therapy. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:739-45.
- Kahrillas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:627-35.
- Kahrillas PJ, Lin S, Rademaker AW, Logemann JA. Impaired deglutitive airway protection: a videofluoroscopic analysis of severity and mechanism. *Gastroenterology*. 1997;113:1457-64.
- Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrillas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:796-806.
- Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrillas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2008;135:1526-33.
- Rofes L, Arreola V, Almira J, et al. Diagnosis and Management of Oropharyngeal Dysphagia and its Nutritional and Respiratory Complications in the Elderly. *Gastroenterol Res Pract*. 2010 Aug 3. [Epub ahead of print].
- Speyer R, Baijens L, Heijnen M, Zwijnenberg I. Effects of therapy in oropharyngeal dysphagia by speech and language therapists: a systematic review. *Dysphagia*. 2010;25:40-65.
- Wang L, Li YM, Li L. Meta-analysis of randomized and controlled treatment trials for achalasia. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2303-11.
- Williams RB, Wallace KL, Ali GN, Cook IJ. Biomechanics of failed deglutitive upper esophageal sphincter relaxation in neurogenic dysphagia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283:G16-26.

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

18

- No existe consenso ni evidencia científica sobre la duración del tratamiento en pacientes con disfagia orofaríngea. Las técnicas utilizadas por diferentes grupos son muy heterogéneas y no se ha conseguido hasta el momento desarrollar un protocolo de tratamiento multimodal que permita aplicar diferentes técnicas a un mismo paciente en función de las alteraciones fisiopatológicas que presente.
- Existe una gran desproporción entre la gravedad de las complicaciones de la disfagia orofaríngea (malnutrición, deshidratación, neumonía aspirativa, mortalidad, disminución de la calidad de vida) y los escasos recursos terapéuticos dedicados a estos pacientes.
- La manometría de alta resolución permite obtener mayor información de los trastornos motores pero su aplicabilidad clínica no está definida.
- El impacto de la propia enfermedad y de los diversos tratamientos sobre la calidad de vida en pacientes con acalasia no ha sido suficientemente evaluado.
- El tratamiento de los trastornos motores diferentes a la acalasia es incierto.

# Enfermedad por reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett

V. Garrigues Gil y V. Pons Beltrán

## ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

19

### Definición

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico causa síntomas molestos para el paciente y/o complicaciones.

En la reunión de consenso de Montreal se clasificó la ERGE según sus manifestaciones en 2 grupos: síndromes esofágicos y extraesofágicos, cuyos componentes se presentan en la figura 2-1.

Se trata de una enfermedad muy prevalente, entre un 10-20% en los países occidentales y un 5% en Asia; y con impacto significativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud.

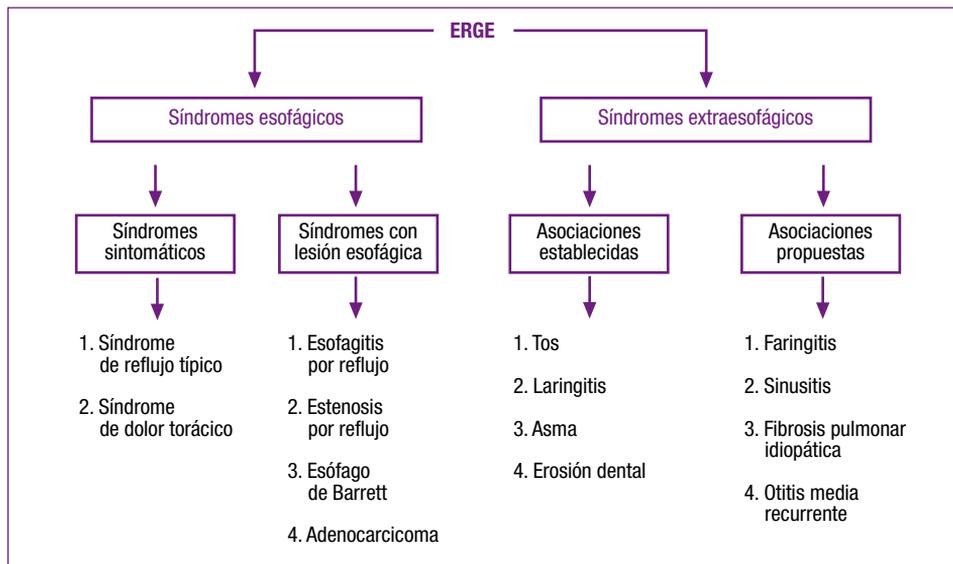
### Criterios diagnósticos

Los síntomas típicos de ERGE son la pirosis y la regurgitación ácida, de tal forma que su presencia es un criterio diagnóstico de la enfermedad, especialmente si se alivian con tratamiento antisecretor. La disfagia y la odinofagia son síntomas de alarma que obligan a la realización de una endoscopia. Cuando los síntomas típicos no mejoran con el tratamiento o si existen otros síntomas menos específicos, como hipo, náuseas, dolor torácico, sensación de globo o manifestaciones extraesofágicas, puede ser necesaria la realización de pruebas complementarias, como la endoscopia y la pH-impedanciometría esofágica. La existencia de esofagitis péptica y/o de reflujo gastroesofágico patológico permite establecer el diagnóstico de ERGE de forma objetiva, pero su ausencia no la descarta.

En la figura 2-2 se presenta un algoritmo en el que se sugiere una pauta de enfoque diagnóstico de la ERGE.

### Clasificación

La clasificación de la ERGE basada en criterios endoscópicos más aplicada en la actualidad es la de Los Ángeles (tabla 2-1). Aunque el tratamiento inicial no depende de la gravedad endoscópica de la enfermedad, los pacientes con esofagitis más grave suelen requerir tratamientos más intensos y prolongados que aquellos con formas menos graves o sin esofagitis. La presencia de esófago de Barrett (EB) categoriza a los pacientes por la necesidad de seguimiento endoscópico con biopsias seriadas, dado el riesgo de malignización (véase el apartado dedicado al EB).



**Figura 2-1.** Clasificación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) según sus manifestaciones (Consenso de Montreal).

**Tabla 2-1** Clasificación de Los Ángeles de la esofagitis

**Grado A**

Una o varias lesiones mucosas de menos de 5 mm

**Grado B**

Al menos una lesión mucosa mayor de 5 mm, sin continuidad entre la parte más prominente de 2 pliegues mucosos

**Grado C**

Al menos una lesión mucosa con continuidad entre la parte más prominente de varios pliegues mucosos, pero no circunferencial

**Grado D**

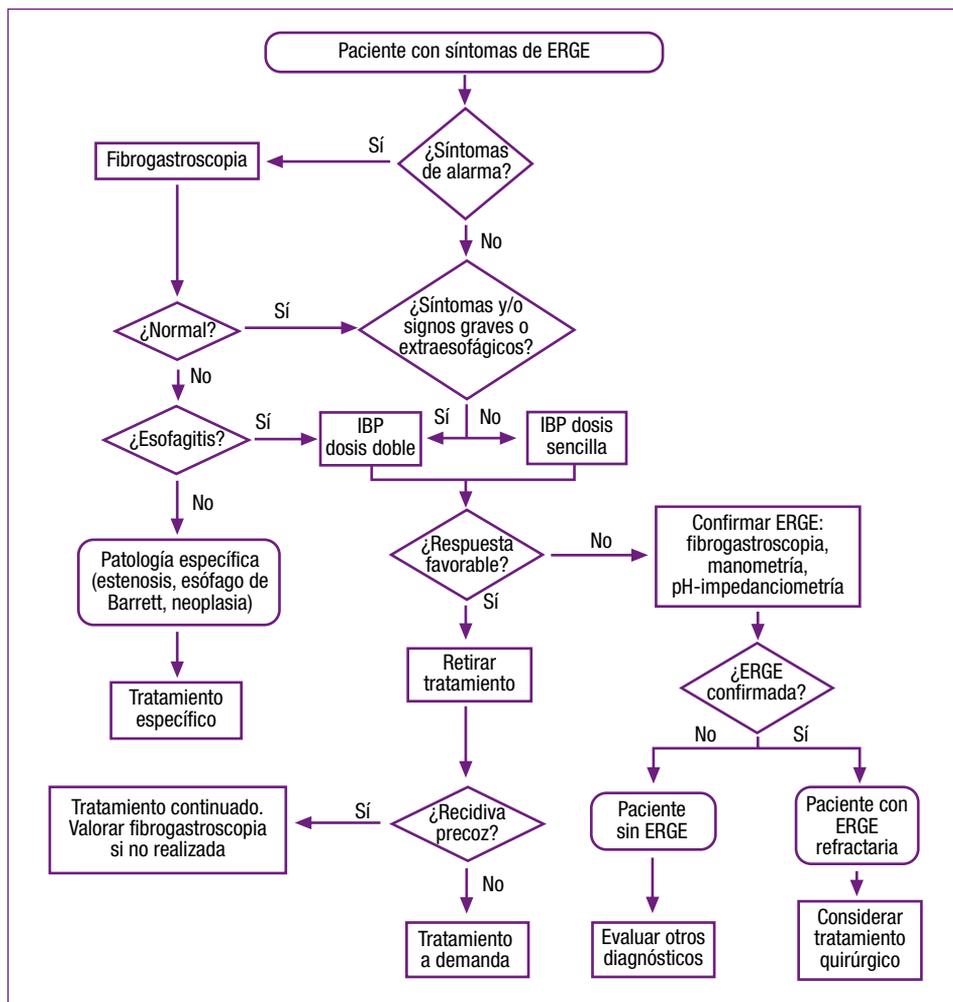
Lesión mucosa circunferencial

**Tratamiento**

En el algoritmo de la figura 2-2 se sugiere una pauta de enfoque terapéutico de la ERGE.

*Modificaciones del estilo de vida*

La eficacia de muchas de ellas no ha sido demostrada, pero su recomendación es razonable. La elevación de la cabecera de la cama es de interés en pacientes con síntomas nocturnos, aunque es una medida incómoda. Debe aconsejarse a los pacientes que eviten el decúbito en el período posprandial, y también que limiten los alimentos que facilitan el reflujo, como las grasas, el chocolate y las bebidas alcohólicas. Debe recomendarse la pérdida de peso en los pacientes con sobrepeso u obesidad. Así mismo, debe estimularse



**Figura 2-2.** Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). EB: esófago de Barrett; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

activamente el abandono del tabaco. Finalmente, muchos fármacos pueden facilitar la aparición de ERGE; entre ellos figuran los antagonistas de los canales del calcio, los nitratos, la teofilina, los mórficos, los antagonistas alfaadrenérgicos, los anticolinérgicos. Por ello es aconsejable revisar la necesidad de su indicación en cada paciente.

### Tratamiento farmacológico

El objetivo básico del tratamiento farmacológico de la ERGE es reducir la exposición del esófago al contenido gástrico. En el momento actual la eficacia, la eficiencia y la seguridad de los fármacos que inhiben la secreción ácida gástrica (inhibidores de la bomba de protones [IBP] y antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> [anti-H<sub>2</sub>]) son superiores a las de los fármacos procinéticos.

### Fármacos antisecretores

Su objetivo es disminuir la secreción ácida gástrica para reducir la acidez del material refluido. Su efecto sobre la cantidad de reflujo es menor. Para ser eficaz se requiere una mayor supresión ácida en la ERGE más grave.

Múltiples ensayos clínicos han demostrado que los anti-H<sub>2</sub> y los IBP son fármacos eficaces para el control de la ERGE. Los anti-H<sub>2</sub> obtienen una ganancia terapéutica sobre el placebo situada entre un 10 y un 25% para la curación de la esofagitis; aunque su eficacia es inferior en la esofagitis grave. Se ha observado que el incremento de la dosis o su prolongación en el tiempo tienen escasa utilidad en los pacientes sin respuesta al tratamiento. No existen diferencias significativas entre los diferentes anti-H<sub>2</sub>. Pueden utilizarse en pacientes con ERGE leve para tratar o prevenir los síntomas.

Los IBP son más eficaces que los anti-H<sub>2</sub>, tanto para el alivio sintomático como para la curación de la esofagitis, y con ellos se obtiene una mejoría sobre el placebo superior al 50%. También son más eficaces en el tratamiento de mantenimiento. A las dosis recomendadas, esomeprazol es algo más eficaz, siendo su efecto más precoz que omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol, especialmente en las formas con esofagitis más grave. En el momento actual son los fármacos de elección para el tratamiento de la ERGE. Deben administrarse 15-30 min antes de las comidas, siendo mayor el control de la secreción nocturna si se administran en la segunda mitad del día. Si se decide administrar una dosis doble por tratarse de una ERGE más grave, se aconseja fraccionar la dosis total diaria en 2 tomas.

22

### Procinéticos

Domperidona, metoclopramida y la cinitaprida son los fármacos de este grupo que están disponibles para su uso clínico, en función de su capacidad para aumentar el tono del esfínter esofágico inferior (EEI). Estudios comparativos realizados con cisaprida muestran que su eficacia es similar o algo inferior a los anti-H<sub>2</sub> para la cicatrización de la esofagitis. En la actualidad no existe indicación formal para su uso en la ERGE, dada la mayor eficacia y mejor tolerancia de los IBP. Baclofeno, un agonista GABA, reduce las relajaciones transitorias del EEI; se ha mostrado su eficacia en pacientes con ERGE no erosiva. El uso de este fármaco sería útil en pacientes con reflujo no ácido.

### Alcalinos y ácido algínico

Su uso (alcalinos solos o asociados a ácido algínico) se ha limitado al control puntual de los síntomas, en particular en las formas leves de la enfermedad. La asociación a antisecretores es innecesaria e inadecuada.

### Tratamiento endoscópico

En los últimos años se están ensayando diversas modalidades de tratamiento endoscópico que abren una nueva perspectiva de futuro. Hoy día su uso se limita a pacientes incluidos en ensayos clínicos y a casos aislados de ERGE leve bien documentada, con buena respuesta al tratamiento con IBP y con aceptación del paciente una vez informado.

### Selección del tratamiento

Es de elección indicar un IBP a la dosis convencional (omeprazol: 20 mg, lansoprazol: 30 mg, pantoprazol: 40 mg, rabeprazol: 20 mg; esomeprazol: 40 mg) como primera línea terapéutica en la mayoría de los pacientes, incluso cuando se indican de forma empírica, esperando una remisión rápida de los síntomas y las tasas globales de curación de la

esofagitis a las 8 semanas del 80-90%. Se indica dosis alta del IBP en las formas graves o complicadas de la ERGE, si se produce mala respuesta a la dosis convencional y cuando el IBP se usa como ensayo terapéutico con criterio diagnóstico. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad, variando entre 4-12 semanas. La respuesta terapéutica es más lenta en las manifestaciones extraesofágicas, por ello se mantiene el tratamiento con IBP durante más tiempo (3-6 meses).

### *Fracaso del tratamiento farmacológico*

Desde el punto de vista clínico, se considera paciente refractario el que presenta síntomas y/o esofagitis después de 12 semanas de tratamiento adecuado con IBP. Debe comprobarse que se cumple el tratamiento y que no existen factores que puedan favorecer o agravar el reflujo, en especial el nocturno (malos hábitos de vida y alimentación, consumo de fármacos, en especial AINE, etc.). Si no hay causa que explique el fracaso y se ha tratado con IBP a dosis alta durante 12 semanas, es pertinente practicar pH-metría (esofágica y gástrica) sin suprimir el IBP. De encontrarse resistencia al IBP (pH gástrico < 4 en más del 50% del tiempo o persistencia de reflujo anormal) es pertinente aumentar la dosis o cambiar de IBP, lo que da resultado en algunos casos. En ciertos pacientes se puede atribuir el fracaso a un mal control del reflujo nocturno, observado mediante el registro de pH-metría. Para estos casos, se propuso la asociación de un anti-H<sub>2</sub> (ranitidina: 150-300 mg) administrado antes de dormir, pero su efecto es inconsistente. Si la pH-metría muestra buen control del pH con el IBP, hay que considerar el diagnóstico de pirosis funcional por hipersensibilidad visceral. Alternativamente, las manifestaciones pueden deberse a reflujo no ácido. El estudio de la impedancia esofágica puede ayudar a identificar este problema. En este caso se puede ensayar el tratamiento con baclofeno.

23

### *Tratamiento erradicador de Helicobacter pylori*

Existe una importante controversia acerca de la relación entre la ERGE y la infección por *H. pylori*, que se ha considerado en algunos pacientes protectora y, en otros, deletérea. Cuando está indicado el tratamiento erradicador, la presencia de ERGE no debe modificar la decisión.

### *Tratamiento de mantenimiento*

La recidiva de los síntomas y de las lesiones esofágicas en la ERGE es elevada, lo que con frecuencia exige tratamiento de mantenimiento. Un buen indicador de la necesidad de este tratamiento es la precocidad de la recidiva, de tal forma que —cuando ésta se produce— habitualmente ocurre durante los 3 primeros meses tras el abandono del tratamiento de la fase aguda. Los IBP son más eficaces que los anti-H<sub>2</sub>. La estrategia es conseguir la mejor situación clínica con el menor tratamiento posible. Cuando existe esofagitis se precisará la administración diaria o a días alternos del IBP. En cambio, en los pacientes con ERGE no erosiva puede ser suficiente la administración intermitente o a demanda del IBP según el criterio del paciente.

### *Tratamiento de las complicaciones*

#### *Estenosis péptica*

Se presenta en un 10% de los pacientes con esofagitis, siendo el esófago distal la localización más frecuente, y habitualmente es de corta longitud. El tratamiento consiste

en su dilatación y en la administración de un tratamiento antisecretor potente. Si es eficaz se indica tratamiento de mantenimiento, valorándose la necesidad de cirugía antirreflujo. Si recidiva la estenosis, se dilata de nuevo y se verifica la eficacia del tratamiento antisecretor mediante endoscopia y/o pH-metría. Si se produce recidiva frecuente de la estenosis, a pesar del control adecuado del reflujo, se puede ensayar la inyección endoscópica de esteroides; y si fracasa, se considera la resección quirúrgica del esófago.

### Indicaciones quirúrgicas

La indicación más frecuente es la necesidad de tratamiento de mantenimiento, especialmente en pacientes jóvenes. En esta situación, la elección del tratamiento se debe llevar a cabo considerando la opinión del paciente, una vez informado de los resultados de eficacia y seguridad esperados. También son candidatos los pacientes con resistencia a IBP, comprobada por pH-metría, y los que cursan con complicaciones incontrolables.

24

### Efectos adversos y situaciones especiales

#### *Efectos adversos*

No se ha demostrado en humanos la aparición de tumores de células endocrinas ni de displasia o adenocarcinoma gástricos. Se ha observado una incidencia aumentada de infección por *Clostridium difficile*, aun en ausencia de toma de antibióticos. Se ha descrito la aparición de déficit de vitamina B<sub>12</sub>, de calcio y de magnesio, aunque no de hierro.

Recientemente, se ha sugerido que omeprazol y esomeprazol podrían reducir la eficacia del clopidogrel si se administran conjuntamente. Aunque se trata de una circunstancia cuyo impacto clínico no está probado, se ha aconsejado evitar su administración simultánea.

#### *Embarazo*

La disminución de la presión del EEL de origen hormonal y el incremento de la presión abdominal incrementan el riesgo de padecer ERGE durante el embarazo. La primera línea de tratamiento deben ser las medidas generales y los antiácidos. Los anti-H<sub>2</sub> y los IBP parecen ser seguros.

### Seguimiento

El control endoscópico de la curación de la esofagitis es innecesario en la mayoría de los pacientes, dado que existe buena asociación entre los síntomas y las lesiones inflamatorias. Sin embargo, en las formas graves y complicadas es adecuado realizarlo tras un período de tratamiento suficiente (8-12 semanas). También existe buena asociación entre el mantenimiento de la remisión sintomática y la ausencia de recidiva de la esofagitis.

Dada la asociación probada entre ERGE de larga evolución y adenocarcinoma de esófago, parece razonable indicar una endoscopia en algún momento de la evolución en los pacientes mayores de 50 años y en aquellos que llevan más de 10 años con síntomas mantenidos de reflujo.

## ESÓFAGO DE BARRETT

### Definición

Se denomina EB a la sustitución del epitelio esofágico distal escamoso normal por un epitelio columnar. Mediante la evaluación histológica se confirma la presencia de células caliciformes que indican que se trata de metaplasia intestinal especializada.

Se trata de una condición adquirida en la que se consideran factores de riesgo: la edad avanzada, el sexo masculino, la raza blanca, la obesidad y la presencia de síntomas de ERGE. No obstante, el EB también puede aparecer en ausencia de dichos síntomas.

El interés de esta entidad se centra en que es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico. Sin embargo, este riesgo de progresión es bajo (< 0,5% por año), lo que obliga a definir criterios adecuados de vigilancia que posibiliten su manejo coste-efectivo.

25

### Diagnóstico

En población sana, la unión escamoso-columnar o línea Z y la unión esofagogástrica se localizan al mismo nivel (se admite como normal una separación máxima de 1 cm), mientras que en pacientes con EB la unión escamoso-columnar se encuentra desplazada proximalmente.

La unión esofagogástrica no está anatómicamente definida, pero se acepta como tal el límite proximal de los pliegues gástricos en insuflación parcial; la unión escamoso-columnar se delimita gracias al color rosa pálido de la mucosa escamosa del esófago que contrasta con el rojo de la mucosa columnar metaplásica. Clásicamente, durante la evaluación endoscópica se ha clasificado de manera arbitraria en EB de segmento corto (< 3 cm) o de segmento largo (> 3 cm) en relación con la longitud del epitelio metaplásico. Sin embargo no está claro que esta clasificación sea de ayuda clínica o pueda modificar el manejo del paciente.

Mediante las técnicas de endoscopia convencional no es posible diferenciar la presencia de epitelio intestinal especializado de la metaplasia gástrica o reconocer la presencia de displasia, lo que obliga a la toma de biopsias para el estudio histológico de la mucosa metaplásica.

El abordaje de los pacientes con EB incluye 3 aspectos fundamentales: el tratamiento de la ERGE asociada, la vigilancia endoscópica para detectar la presencia de displasia y el tratamiento de ésta.

### Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

El tratamiento antirreflujo en el EB debe conseguir un adecuado control de los síntomas y la curación de la mucosa esofágica cuando exista esofagitis. Estudios observacionales han encontrado asociación entre el tratamiento antirreflujo y una reducción de la progresión a adenocarcinoma incluso en pacientes sin síntomas de ERGE. No se han constatado diferencias significativas en el riesgo de aparición de adenocarcinoma entre los pacientes tratados con cirugía antirreflujo y los que recibieron tratamiento médico con IBP. Por tanto, las indicaciones para la cirugía antirreflujo deben ser las mismas que en la ERGE y la presencia de EB por sí sola no debe considerarse indicación para llevarla a cabo.

### Vigilancia en el esófago de Barrett

La realización de un programa de vigilancia endoscópica de los pacientes con EB es recomendable, si bien no se ha demostrado que esto reduzca la mortalidad por cáncer

esofágico. Los beneficios de estas estrategias de vigilancia están limitados por la dificultad en el diagnóstico de displasia (posibilidad de falsos negativos en la evaluación de biopsias tomadas de forma aleatoria y alta variabilidad entre anatomopatólogos en su interpretación) y por la baja incidencia real de cáncer en pacientes con EB.

En los últimos años se han desarrollado nuevos sistemas endoscópicos que están demostrando mejoras en este sentido. El sistema NBI (*Narrow Band Imaging*) y la endomicroscopia con láser confocal han demostrado un alto porcentaje de exactitud (85-92%) en la detección de adenocarcinoma sobre EB. Cuando se asocia el NBI y la endoscopia de magnificación se observa una alta precisión diagnóstica en la identificación de la displasia de alto grado, esto puede dirigir la toma de biopsias y ayudar a delimitar el área de resección durante la endoterapia.

La endoscopia de magnificación permite visualizar en tiempo real detalles de la mucosa que no pueden observarse con la endoscopia convencional (10-71  $\mu$ ). Existen estudios que demuestran una alta sensibilidad y especificidad de la endoscopia de magnificación asociada a la aplicación de colorantes (ácido acético, índigo carmín) en predecir la presencia de EB al compararlo con biopsias realizadas de forma aleatoria; sin embargo, su utilidad práctica aún está discutida por incrementar la proporción de pacientes diagnosticados de EB corto en los que el riesgo de progresión a adenocarcinoma es menor. En el momento actual, el uso de todas estas técnicas sólo puede recomendarse para dirigir adecuadamente la toma de biopsias de cara a una mejor detección de la displasia.

Una adecuada vigilancia del EB debe incluir la realización de endoscopia de alta calidad (con o sin la ayuda adicional de las técnicas actuales de imagen endoscópica referidas) y la toma sistemática de biopsias en los 4 cuadrantes, cada 2 cm y en toda la longitud del EB. Además, deberán obtenerse muestras biópsicas de todas las anomalías visibles sobre la mucosa metaplásica.

En pacientes en los que no se detecte displasia en 2 endoscopias consecutivas realizadas cuidadosamente en el plazo de 6-12 meses, la recomendación es repetir el control a los 3 años. Si se detecta displasia de bajo grado, la recomendación es hacer un control endoscópico a los 6 meses y un control anual posteriormente, hasta constatar la ausencia de displasia en 2 controles consecutivos anuales. Cuando se detecte displasia de alto grado o cáncer, los hallazgos deben ser confirmados por 2 anatomopatólogos expertos. Dicho hallazgo debe confirmarse con una nueva endoscopia tras 1-3 meses de tratamiento con IBP a dosis doble y tomando muestras de los 4 cuadrantes cada 1 cm en toda la longitud del EB. Si se confirma el diagnóstico, el paciente será subsidiario de tratamiento endoscópico o quirúrgico según el grado de invasión.

### Tratamiento de la displasia (adenocarcinoma)

Tradicionalmente la esofagectomía ha sido el tratamiento recomendado para los pacientes con displasia de alto grado o adenocarcinoma. Pero su alta morbilidad (3-5%), junto con el desarrollo de nuevas técnicas endoscópicas, están modificando esta pauta.

El tratamiento erradicador endoscópico del EB incluye la eliminación de lesiones neoplásicas mediante la resección mucosa endoscópica seguida de la erradicación del epitelio metaplásico remanente con el uso de técnicas ablativas de la mucosa del tipo de la radiofrecuencia, terapia fotodinámica (TFD), crioblación y coagulación con argón plasma. Los pacientes que se van a beneficiar de esta alternativa terapéutica son los que presentan displasia de alto grado o adenocarcinoma esofágico limitado a la mucosa.

La TFD se muestra efectiva para la ablación de la displasia en el EB y de tumores esofágicos precoces. Sin embargo, los efectos adversos asociados al uso de esta

tecnología son frecuentes y pueden llegar a ser graves. Se requieren estudios controlados rigurosos con mayor tiempo de seguimiento, en los que la TFD se compare con la resección quirúrgica y con otras técnicas endoscópicas.

La ablación mediante radiofrecuencia con el sistema HALO es una nueva y prometedora opción terapéutica. Se trata de una técnica sencilla y con bajo índice de complicaciones. Estudios recientes muestran su eficacia y seguridad en la erradicación de la displasia así como de la metaplasia en el EB. No obstante, el tratamiento erradicador endoscópico todavía no puede recomendarse en pacientes con EB sin displasia, tanto por el bajo riesgo de progresión a adenocarcinoma esofágico y la presencia de efectos secundarios (10-15%), como por no existir evidencias que confirmen que la erradicación del tejido metaplásico y la consiguiente protección frente al desarrollo de adenocarcinoma esofágico se mantienen en el tiempo.

Entre los pacientes con adenocarcinoma esofágico, la erradicación endoscópica debe considerarse sólo en aquellos con enfermedad intramucosa, donde el porcentaje de afectación linfática es extremadamente bajo (< 3%). Se ha demostrado una supervivencia del 87% a los 5 años. Si el cáncer invade la submucosa el riesgo de afectación linfática aumenta al 20-25% y la supervivencia se reduce. En estos casos debe considerarse la esofagectomía incluso a pesar de su alta morbimortalidad.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
<b>ERGE</b>		
El ensayo terapéutico con IBP es útil para el diagnóstico de la ERGE	1b	A
Las recomendaciones de estilo de vida deben realizarse aunque aporten poco beneficio	5	D
Los antiácidos pueden ser útiles para el control puntual de los síntomas	4	C
Los antisecretores son más eficaces a corto y largo plazo que los procinéticos y los antiácidos	1a	A
La respuesta terapéutica se relaciona directamente con el grado de inhibición ácida	1a	A
Los IBP son más eficaces que los anti-H <sub>2</sub> a corto y largo plazo	1a	A
El tratamiento a demanda es eficaz en la ERGE leve y moderada	1b	A
La cirugía antirreflujo aporta resultados similares al tratamiento farmacológico a largo plazo	1b	A
El tratamiento endoscópico de la ERGE debe considerarse de carácter experimental en la actualidad	4	C

**Esófago de Barrett**

La resección endoscópica es una alternativa terapéutica eficaz y con bajo índice de complicaciones cuando existe displasia de alto grado o adenocarcinoma intramucoso	2a	B
La asociación del sistema NBI ( <i>Narrow Band Imaging</i> ) y endoscopia de magnificación mejora la precisión diagnóstica en la identificación de la displasia de alto grado, lo que facilita la toma de biopsias y ayuda a delimitar el área de resección durante la endoterapia	1a	B

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Dent J, Brun J, Fendrick AM. An evidence-based appraisal of reflux disease management. *Gut*. 1999;44:S1-16.
- Devault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:190-200.
- Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1541-5.
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1383-91.
- Marzo M, Carrillo R, Mascort JJ, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:431-64.
- Numans ME, Lau J, De Wit NJ. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease. A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140:518-27.
- Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:23-9.
- Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1490-502. Epub 2010 Jan 26.
- Semlitsch T, Jeitler K, Schoefl R, et al. A systematic review of the evidence for radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Surg Endosc*. 2010 May 13. [Epub ahead of print].
- Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2009;361:2548-56.
- Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-20.
- Wileman SM, McCann S, Grant AM, Krukowski ZH, Bruce J. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;3:CD003243.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Se precisa un mayor conocimiento de las alteraciones funcionales del esfínter esofágico inferior que provocan ERGE con el fin de posibilitar el desarrollo de fármacos capaces de resolver, de manera consistente, estas alteraciones motoras.
- Se requiere un mayor conocimiento de las causas de ERGE refractaria a tratamiento antisecretor.
- Sería deseable un mayor desarrollo de las técnicas de tratamiento endoscópico de la ERGE.
- Aunque estudios epidemiológicos y experimentales han sugerido un papel potencial de los AINE, el ácido acetilsalicílico y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 en la prevención de la progresión a adenocarcinoma esofágico en el esófago de Barrett, la evidencia aún no es suficiente como para que sea una recomendación.
- La ablación con radiofrecuencia del esófago de Barrett no displásico es una alternativa prometedora con un bajo índice de complicaciones, pero se desconoce su papel protector de progresión a adenocarcinoma esofágico y si éste se mantiene en el tiempo; por lo que no se puede recomendar en la práctica clínica habitual.
- Algunos marcadores moleculares se han propuesto como alternativa a la biopsia en la detección de displasia en el esófago de Barrett, pero ninguno ha sido suficientemente probado para ser recomendado en el uso clínico rutinario.



3

# Esofagitis y enteritis eosinofílicas

A.J. Lucendo Villarín y S. González Castillo

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

31

Las enfermedades eosinofílicas gastrointestinales son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias primarias que presentan como característica histológica común una densa infiltración por leucocitos eosinófilos afectando distintas capas y tramos del tubo digestivo, en ausencia de causas conocidas de eosinofilia, como infestaciones parasitarias, reacciones a medicamentos o neoplasias. En los últimos años, la descripción y el diagnóstico de un número creciente de casos de esofagitis eosinofílica (EE) (que representa la forma más frecuente de gastroenteropatía eosinofílica), ha renovado el interés por un grupo de patologías conocidas desde antiguo cuya prevalencia podría estar en aumento. Sin embargo, muchos aspectos de estas enfermedades no son aún conocidos, y no existen pautas de tratamiento universalmente aceptadas.

Las enfermedades eosinofílicas gastrointestinales han sido tradicionalmente clasificadas según la topografía de la afectación en el tubo digestivo; así, la EE se caracteriza por afectar de manera exclusiva al esófago; se manifiesta por síntomas como disfagia, impactaciones de alimento, pirosis y rechazo al alimento.

La gastroenteritis eosinofílica (GE) implica la infiltración por eosinófilos del estómago y el intestino delgado (en especial el duodeno), pudiendo participar también el esófago o el colon en ciertos casos. Las manifestaciones clínicas de la GE dependen de la extensión, localización y profundidad del infiltrado inflamatorio, distinguiéndose 3 formas clínicas principales:

- *Forma mucosa*: la más común. Afecta a la mucosa y submucosa y cursa con dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y malabsorción.
- *Forma muscular*: la inflamación alcanza hasta las capas musculares dando lugar a engrosamiento de la pared del intestino, típicamente manifestado por síntomas obstructivos. El estómago y el duodeno son los lugares afectados con mayor frecuencia.
- *Forma serosa*: la más infrecuente. El infiltrado inflamatorio eosinofílico transmural determina la aparición de ascitis rica en eosinófilos.

Por otra parte, las colitis eosinofílicas (CE) son enfermedades pediátricas inducidas por proteínas de la dieta. Incluyen 2 cuadros típicos:

- *Proctocolitis eosinofílica alérgica*: consiste en una reacción inflamatoria localizada en colon y recto de origen inmunitario tras la ingestión de proteínas extrañas, generalmente leche de vaca. Más de la mitad de los casos se presentan en niños con lactancia

materna, siendo el alérgeno en este caso las proteínas de leche de vaca consumidas por la madre (especialmente  $\beta$ -lactoglobulina) que se excreta con la leche materna. El niño presenta entonces deposiciones diarreicas mucosanguinolentas, que pueden ser progresivas hasta la retirada del agente causal, sin que este hecho altere el estado general del lactante ni reduzca su ganancia de peso.

- *Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias*: se inicia en el primer semestre de vida, y se caracteriza por diarrea y vómitos que aparecen pocas horas después de ingerir algún alimento específico. Afecta tanto al intestino delgado como al grueso y muestra una mayor gravedad, pudiendo ocasionar deshidratación, letargia y shock, con desnutrición y detención del crecimiento. La leche de vaca es también el alimento más frecuentemente implicado (suele aparecer cuando ésta sustituye a la lactancia materna), pero se han implicado también proteínas de soja, huevos, legumbres y cereales.

32

Finalmente, los síndromes hipereosinofílicos, aunque no constituyen enfermedades primariamente digestivas, en ciertos casos pueden afectar también a estos órganos.

Las enfermedades que constituyen este grupo comparten diversos aspectos comunes, pero son radicalmente diferentes en su epidemiología, curso clínico, pronóstico y tratamiento.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de una enteropatía eosinofílica primaria requiere la exclusión de consumo de fármacos, radioterapia o parasitosis. Los antecedentes de atopia están presentes en muchos pacientes, pero no constituyen un criterio diagnóstico, como tampoco la eosinofilia periférica, que puede estar presente hasta en la mitad de los casos.

### Esofagitis eosinofílica

La inflamación del epitelio esofágico por eosinófilos cursa con síntomas similares a los producidos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Aunque de hecho ambas (EE y ERGE) pueden coexistir, los síntomas y los hallazgos histopatológicos de la EE no responden a la supresión de la secreción de ácido. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones antes de tomar las biopsias es una estrategia mejor que la pH-metría de 24 h para la exclusión del reflujo gastroesofágico como causa de eosinofilia.

El hallazgo clave para el diagnóstico de EE es la presencia de 15 o más eosinófilos por campo de gran aumento (x400) en las biopsias del esófago, debiendo obtenerse al menos 5 muestras, a pesar de la apariencia normal del órgano. Los eosinófilos suelen ser más abundantes en las capas más superficiales del epitelio, donde a veces forman microabscesos. Otros hallazgos histopatológicos como la hiperplasia de las células basales y la elongación de las papilas están presentes también en la ERGE. La EE presenta algunos hallazgos endoscópicos típicos (como surcos lineales longitudinales, anillos de contracción simultánea, exudados blanquecinos, mucosa de aspecto cuarteado, etc.), que no permiten prescindir de las biopsias.

El diagnóstico de EE precisa excluir inflamación en otros tramos del tubo digestivo, especialmente antro gástrico y duodeno, que están afectados casi invariablemente en la GE.

## Gastroenteritis eosinofílica

A diferencia de la EE, que afecta predominantemente a varones jóvenes, la GE no muestra predisposición por edades o géneros. Su diagnóstico se suele realizar durante exploraciones endoscópicas y biopsias en aquellos pacientes estudiados por dolor abdominal y diarrea. A diferencia de la EE, no existe un punto de corte que fije la densidad de eosinófilos necesaria para el diagnóstico de la GE, que puede ser muy variable en función de las áreas geográficas y de las condiciones higiénicas. En todo caso, en condiciones normales el infiltrado eosinofílico no afecta al epitelio.

## Colitis eosinofílicas

El diagnóstico de las CE se establece por la sospecha clínica y, especialmente, por la buena respuesta al tratamiento. En la proctocolitis eosinofílica alérgica los resultados analíticos suelen ser normales, y tanto la determinación de inmunoglobulinas E (IgE) específicas como las pruebas alérgicas son negativas. Sólo en caso de dudas se requerirá practicar rectoscopia y biopsias.

33

## TRATAMIENTO

A pesar de la gran importancia que las enfermedades eosinofílicas gastrointestinales en general y la EE en particular han ganado en los últimos años, en la actualidad se carece de estrategias de tratamiento comúnmente aceptadas, y muchos aspectos relacionados con el manejo de estos pacientes resultan controvertidos. La información terapéutica disponible procede en su mayor parte de observaciones aisladas o de pequeñas series de casos estudiados retrospectivamente y, prácticamente, se carece de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (excepto por 2 estudios en pacientes pediátricos con EE y otro reciente en adultos con la misma enfermedad). Diversos tratamientos se han mostrado eficaces en la resolución o mejoría de los síntomas en grupos pequeños de pacientes monitorizados durante períodos cortos, entre ellos, las intervenciones dietéticas, diversos fármacos antiinflamatorios y antialérgicos y, en el caso de la EE, las dilataciones endoscópicas.

Sin embargo, no se conocen las consecuencias a largo plazo de la inflamación eosinofílica de los diferentes tramos del tracto digestivo ni las posibles secuelas de la persistencia de dicha inflamación. Además, ningún tratamiento ha demostrado ser capaz de modificar la historia natural de la enfermedad y no se dispone de objetivos terapéuticos aceptados para definir la eficacia de un tratamiento: desde la mera resolución de los síntomas hasta el completo control de la inflamación de la pared del tubo digestivo. Finalmente, ninguna agencia reguladora ha aprobado fármacos específicamente indicados para el tratamiento de las gastroenteropatías eosinofílicas. Por todas estas razones, y por la amplia heterogeneidad de los pacientes afectados por estas patologías, resulta muy difícil recomendar estrategias comunes para todos ellos.

## Tratamiento de la esofagitis eosinofílica

### *Tratamiento farmacológico*

A pesar de los problemas descritos anteriormente, la necesidad de proporcionar un control adecuado a los síntomas que presentan estos pacientes (que limitan su calidad de

vida) ha llevado al uso de diferentes fármacos desde que se llevó a cabo la descripción de la enfermedad.

### Inhibidores de la bomba de protones

Pese a no considerarse un tratamiento específico resultan muy útiles para diferenciar entre EE y ERGE, a la vez que permiten un control sintomático del mal aclaramiento esofágico que pueden presentar los paciente con EE debido a la dismotilidad causada por la inflamación eosinofílica.

### Corticoides sistémicos

Es el primer tratamiento ensayado en la EE. Resultan muy eficaces para controlar los síntomas y restaurar la histología esofágica, a dosis entre 0,5 y 1,5 mg de prednisona/día. La recaída tras la retirada del fármaco es la norma y sus efectos adversos han limitado su uso en beneficio de los corticoides tópicos.

34

### Corticoides tópicos

Propionato de fluticasona ha demostrado una eficacia similar a la de prednisona y mayor que la de placebo con mínimos efectos adversos. Se cuenta con dilatada experiencia en niños y adultos, con dosis entre 176 µg/día en niños y 1 mg/día en adultos, divididos en 2 administraciones. La principal desventaja de este fármaco es su difícil administración a partir del dispositivo para inhalación en el que se comercializa. Los pacientes deben aplicarse la medicación sobre la lengua y tragar durante un tiempo, evitando comer o beber al menos en 30 min tras la administración. Esto resulta más problemático en el caso de los niños, en los que se ha ensayado una formulación de budesónida con dosis de 1-2 mg/día, en un volumen de 8-12 ml, dosis diaria única. Esta fórmula no está comercialmente disponible, por lo que la alternativa preferible en la actualidad podría ser una presentación líquida de fluticasona (400 µg en 1 ml) comercializada para administración intranasal, deglutida 2 veces al día (preferentemente después del desayuno y antes de acostarse). La mejoría sintomática se presenta pocos días después de iniciar el tratamiento, y al cabo de 3 meses la mayoría de los pacientes muestran normalización de la histología esofágica, pero no se puede establecer la duración del tratamiento por falta de estudios. Sin embargo, la inflamación recurre pocas semanas tras el abandono del tratamiento. No existe ningún estudio publicado que valore la utilidad de propionato de fluticasona como tratamiento de mantenimiento de la EE, aunque algunos pacientes pueden mantener controlados sus síntomas mediante la administración nocturna del fármaco, o incluso recibiendo el tratamiento a demanda en función de la clínica.

### Otras terapias antialérgicas

Por analogía con el asma bronquial se ha empleado cromoglicato sódico, que incluso con dosis altas no ha demostrado eficacia en el control de los síntomas ni de la inflamación esofágica. Se ha empleado montelukast a dosis altas en un grupo de 8 pacientes adultos con EE, con una dudosa remisión de los síntomas pero sin control de la inflamación eosinofílica.

### Azatioprina/mercaptopurina

El único estudio realizado con este fármaco recoge 3 pacientes adultos con EE corticodependiente, en los que dosis de 2-2,5 mg/día de azatioprina condujeron a la remisión de los síntomas y del infiltrado inflamatorio durante los 3-8 años en los que se mantuvo el tratamiento, sin necesidad de esteroides. Tras su suspensión, la enfermedad recurrió en 2 pacientes.

### Terapias experimentales y futuras

Un ensayo clínico doble ciego comparado con placebo mostró que los pacientes adultos con EE tratados con mepolizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado frente a interleucina-5) presentaron una reducción significativa en la eosinofilia esofágica (-54%) comparado con el grupo placebo (-5%), 4 semanas tras el inicio del tratamiento, sin descensos posteriores pese a la administración de dosis adicionales. Estos cambios no condujeron a una mejoría sintomática. Omalizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IgE) e infliximab (un anticuerpo quimérico antifactor de necrosis tumoral alfa) no han sido eficaces en el tratamiento de la EE.

### Tratamiento dietético

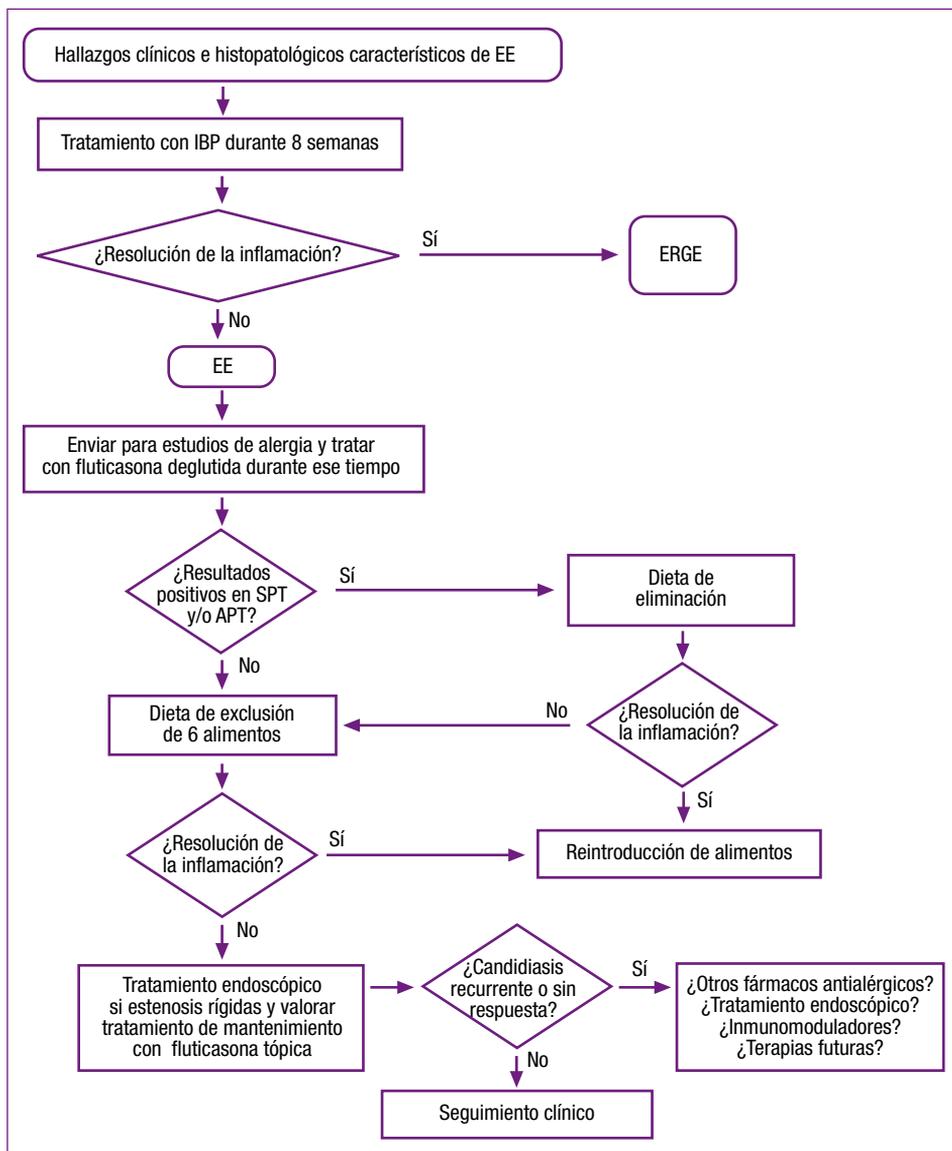
Estudios desarrollados en niños establecieron que la alergia a alimentos se encontraba en el origen de la enfermedad, al demostrar que el infiltrado eosinofílico y los síntomas esofágicos remitían tras 6 semanas de alimentación exclusiva con dieta elemental, basada en aminoácidos y carente, por tanto, de capacidad antigénica. El alto coste, el mal sabor y la imposibilidad de uso a largo plazo de la dieta elemental han motivado estudios para identificar y excluir de la dieta aquellos alimentos responsables de la EE. Debido a que no pueden ser identificados mediante la historia clínica, se deben realizar tests alérgicos, que detecten IgE específica en sangre, *prick tests* cutáneos o pruebas epicutáneas o *patch tests*. La eliminación controlada de alimentos según los resultados de la combinación de estas pruebas consiguió el control del 77% de los pacientes pediátricos estudiados, sin mejoría en un 10% de casos. Esta estrategia de tratamiento, que todavía no ha sido estudiada en adultos, precisa la exclusión de varios tipos de alimentos de la dieta y puede conducir a la aparición de déficits nutricionales. La sustitución de nutrientes esenciales y la reintroducción de alimentos representa, por tanto, un papel muy importante en el caso de los niños con EE.

La tercera estrategia de tratamiento dietético fue desarrollada con la intención de evitar las pruebas de alergia, y consistió en suprimir los alimentos más alergénicos en potencia; así, la eliminación de proteínas de leche, soja, trigo, huevos, frutos secos y pescado fue capaz de controlar eficazmente al 74% de los niños con EE tratados de esta manera. Tampoco se dispone de estudios publicados que evalúen esta estrategia en adultos, aunque parece ser igualmente eficaz.

### Tratamiento endoscópico

La impactación de alimento es la manifestación que más frecuentemente conduce al diagnóstico de EE en adultos. Su resolución se debe llevar a cabo mediante endoscopia flexible, en tanto que se han descrito hasta un 20% de perforaciones cuando la extracción del bolo impactado se realizaba por medio de un esofagoscopio rígido.

En los pacientes con EE se observa con frecuencia la reducción de la luz esofágica, por lo que las dilataciones mecánicas se han utilizado en el tratamiento de estos pacientes desde las primeras descripciones. Aunque pueden producir el alivio inmediato de la disfagia, la dilatación del esófago se ha asociado a un mayor número de complicaciones en los pacientes con EE; para las que son factores de riesgo la larga evolución de los síntomas, la presencia de estenosis y la mayor densidad de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio. Para minimizar las complicaciones, las dilataciones deben ser muy cuidadosas y utilizar balones o bujías de menor calibre que los empleados en otros tipos de estenosis. La dilatación endoscópica es un procedimiento mecánico sin efecto en la inflamación subyacente, por lo que la duración de su efecto es limitada en el tiempo y, para mantener su efecto, se debe



**Figura 3-1.** Algoritmo racional de tratamiento de la esofagitis eosinofílica (EE). IBP: inhibidores de la bomba de protones; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; SPT: *skin prick test*; APT: *atopy patch test*.

repetir tras 3-12 meses. Por ello, sólo se deben considerar una alternativa de tratamiento en los pacientes con EE cuando han fallado otras medidas.

La figura 3-1 presenta un algoritmo racional de tratamiento de la EE.

### Tratamiento de la gastroenteritis eosinofílica

La información disponible sobre el tratamiento de la GE procede de casos clínicos y pequeñas series de casos, tratados de maneras diversas, lo que impide alcanzar conclu-

siones firmes. Las dietas elementales basadas en aminoácidos han resultado eficaces, mientras que la eliminación de alimentos orientada por pruebas alérgicas ha tenido resultados variables.

Los corticosteroides han sido los fármacos más utilizados en el tratamiento de la GE, especialmente tras fracasos del tratamiento dietético, siendo especialmente recomendado budesónida por su capacidad para alcanzar el intestino delgado distal y el colon. Aquellos pacientes dependientes o refractarios a los esteroides podrían ser tratados con azatioprina.

Se carece de datos firmes para recomendar fármacos antialérgicos en la GE, aunque algunos pacientes han obtenido beneficios con cromoglicato sódico (100-200 mg/día), o con ketotifeno, un antihistamínico H<sub>1</sub> que redujo la eosinofilia y sus síntomas derivados en 6 pacientes con GE (2-4 mg/día). Montelukast no ha mostrado beneficio en pacientes con GE.

Algunos casos de GE localizadas con afectación muscular han precisado resolución quirúrgica de la obstrucción intestinal, que debería evitarse mediante tratamientos antiinflamatorios.

### Tratamiento de las colitis eosinofílicas

Las colitis producidas por proteínas de la leche se suelen resolver tras la retirada de este alimento de la dieta del recién nacido y de su madre, sustituyéndola por fórmulas de hidrolizados o elementales. En la enterocolitis inducida por otras proteínas alimentarias se deben excluir de la dieta tras su identificación mediante pruebas alérgicas.

#### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
Los pacientes con esofagitis eosinofílica y con gastroenteritis eosinofílica deberían ser estudiados mediante pruebas alérgicas específicas para alimentos e inhalantes, como posibles desencadenantes de la enfermedad	4	C
En los pacientes pediátricos con esofagitis eosinofílica debería intentarse siempre un tratamiento mediante modificaciones dietéticas, pues son una estrategia más segura que los fármacos	2b	B
Los esteroides tópicos son tan eficaces como la prednisona oral en pacientes con esofagitis eosinofílica; por sus ventajas en cuanto a seguridad y uso a largo plazo serán siempre de elección	1b	A
Aquellos pacientes con esofagitis eosinofílica o gastroenteritis eosinofílica con dependencia o resistencia a los esteroides, podrían beneficiarse del tratamiento con otros fármacos antialérgicos o antiinflamatorios: cromoglicato sódico, ketotifeno, azatioprina y budesónida	4	C
La dilatación esofágica es útil en pacientes con esofagitis eosinofílica sintomáticos y con estenosis esofágicas, pero el riesgo de desgarros mucosos y perforaciones aconsejan realizarlas tras el fracaso del tratamiento dietético o farmacológico	4	C

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Boné J, Claveer A, Guallar I. Proctocolitis alérgica, enterocolitis inducida por alimento: mecanismos inmunes, diagnóstico y tratamiento. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36 supl 1:25-31.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-63.
- Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;119:1097-102.
- Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109:1503-12.
- Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131:1381-91.
- Lucendo AJ, González-Castillo S, Guagnozzi D, Yagüe-Compadre JL, Arias A. Eosinophilic esophagitis: current aspects of a recently recognized disease. *Gastroenterology Research*. 2010;3:52-64.
- Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:1013-21.
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:11-28.
- Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:165-73.
- Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific elimination diet directed by a combination of skin prick and patch test. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:336-43.
- Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;11:598-600.

38

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Gastroenteropatías eosinofílicas: ¿una sola enfermedad? Los pacientes con esofagitis eosinofílica presentan heterogeneidad en sus síntomas, sensibilización a alérgenos y respuesta al tratamiento, además de en sus estudios moleculares. Por este motivo, cabría la posibilidad de que la infiltración eosinofílica del esófago suponga el resultado final de distintas enfermedades. Algo similar se observa también en la gastroenteritis eosinofílica.
- No se conocen las consecuencias a largo plazo de la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis eosinofílica: aunque los síntomas suelen ser intermitentes, la inflamación persiste de manera crónica. No está claro si un retraso en el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades conducirían a un peor control de los síntomas y los cambios estructurales consecuencia de la fibrosis subepitelial.
- No está claro cuál debe ser el objetivo del tratamiento de la esofagitis eosinofílica: ¿es necesario restaurar completamente la histología normal de la mucosa del órgano o bastaría tan sólo con controlar los síntomas del paciente?

# Lesiones por cáusticos. Traumatismos esofágicos y cuerpos extraños

J. Ducóns García y A. Peña Aldea

## LESIONES POR CÁUSTICOS

39

### Concepto

La ingesta de sustancias cáusticas constituye una urgencia médica que puede originar un amplio espectro de lesiones potencialmente graves a corto y a largo plazo, con una incidencia en España de 38,7 casos por 100.000 habitantes.

En la mayoría de los casos la ingesta es accidental, prácticamente universal en niños, con una proporción más igualada en adultos entre ingesta accidental, predominante, y con fines autolíticos. En los casos de ingesta voluntaria, ésta suele ser con volúmenes más elevados y con agentes más corrosivos, lo que condiciona la aparición de lesiones más graves.

### Clasificación de las lesiones

Las lesiones producidas por sustancias cáusticas se clasifican, desde un punto de vista anatomopatológico, de manera similar a las quemaduras de la piel. Genéricamente los álcalis inducen una necrosis licuefactiva y los ácidos una necrosis coagulativa. En general, existe una buena relación entre el grado de profundidad de la lesión, los hallazgos endoscópicos y el pronóstico (tabla 4-1).

### Manifestaciones clínicas

La sintomatología clínica inmediata es muy variable; desde pacientes con pocos síntomas, que son la mayoría, hasta casos muy graves con múltiples manifestaciones locales y sistémicas. No siempre existe una buena asociación entre los síntomas y la extensión de las lesiones digestivas (hasta un 10% de los pacientes con lesiones esofágicas graves se encuentran asintomáticos). El contacto del cáustico con la orofaringe, particularmente con sustancias ácidas, produce quemazón oral, hipersalivación y babeo, con edema, exudados blanquecinos y úlceras dolorosas y friables en la exploración física. La afectación esofágica induce disfagia, odinofagia, pirosis y dolor torácico. El dolor epigástrico, las náuseas, los vómitos y la hematemesis, con poca repercusión clinicoanalítica excepto en caso de fístula aorto-esofágica, indican afectación gástrica o duodenal. Si existe afectación respiratoria, por contacto, aspiración o inhalación, puede aparecer estridor, ronquera, tos y disnea. La perforación suele producirse en las 2 primeras semanas y hay que sospecharla en caso de un deterioro del estado clínico del paciente con signos de mediastinitis o peritonitis. Otras complicaciones graves incluyen distrés respiratorio, coagulación intravascular diseminada, neumonías por aspiración, shock séptico y el desarrollo de fístulas aorto-esofágicas o tra-

Tabla 4-1 Relación entre el grado de profundidad de la lesión, los hallazgos endoscópicos y la presencia de complicaciones

Grado	Profundidad	Endoscopia	Pronóstico
I	Mucosa	Edema Eritema	Curación 100%
II	Submucosa Muscular	Hemorragias Erosiones Lesiones ampollosas Úlceras superficiales Exudados fibrinosos	Estenosis 15-30% (peor si la lesión es circunferencial)
Ila	Afectación parcelar		
Ilb	Afectación circunferencial		
III	Transmural Periesofágica	Úlceras profundas grisáceo negruzcas Necrosis	Estenosis > 90% Complicaciones graves (mediastinitis, perforación)

40

queoesofágicas. Por lo general, la reaparición de disfagia indica estenosis —asociada o no a un trastorno motor esofágico— con una frecuencia que oscila entre el 5 y el 73% de los casos, por la heterogeneidad de los estudios. La estenosis gástrica o duodenal se expresa por un cuadro clínico de “estomago de retención” con náuseas, vómitos de retención, saciedad precoz progresiva y pérdida de peso, que aparece a las 3-6 semanas aunque puede tardar varios años en manifestarse. El riesgo de desarrollar carcinoma epidermoide de esófago está incrementado 1.000-3.000 veces en comparación con la población normal, con un período de latencia superior a los 40 años. La mortalidad por ingesta de cáusticos ha disminuido en los últimos años y oscila entre un 3 y un 5%.

## Crterios diagnósticos

### Sustancia cáustica

Hay que tener en cuenta que la localización, la extensión y la gravedad de las lesiones dependen de muchos factores relacionados con el cáustico, por lo que es muy importante identificar: el tipo de cáustico (ácido o álcali), el estado físico (sólido o líquido), las propiedades organolépticas (sabor y olor), la concentración, la cantidad ingerida, el tiempo transcurrido desde la ingesta, si se han realizado medidas para neutralizar el ácido que puedan añadir un efecto térmico, y la voluntariedad o no de la ingesta.

Los productos domésticos en su forma líquida, y entre ellos la lejía (hipoclorito sódico), son los agentes que se ingieren con mayor frecuencia. En nuestro medio, la ingesta de un ácido se relaciona con lesiones más graves.

### Exploraciones complementarias

En las radiografías de tórax y abdomen se pueden observar signos de perforación (neumomediastino, neumotórax o neumoperitoneo), infiltrados pulmonares y derrame pleural. La tomografía computarizada (TC), con o sin contraste hidrosoluble, sirve para valorar la

extensión de las lesiones, las complicaciones: es el método más sensible para detectar una perforación en una fase temprana. Los estudios baritados no están indicados en la fase aguda.

La laringoscopia directa debería realizarse en todos los pacientes para valorar el grado de compromiso de la vía aérea y como marcador indirecto de lesiones esofágicas.

La endoscopia digestiva tiene un valor diagnóstico, pronóstico a corto y largo plazo (desarrollo de complicaciones) y terapéutico. La clasificación más utilizada es la de Zargar, que tiene una aceptable relación con la profundidad de las lesiones y con el pronóstico (tabla 4-1). Los 2 factores pronósticos más importantes relacionados con la perforación y el desarrollo de estenosis son la profundidad de las lesiones y el grado de afectación circunferencial. Se debe realizar a todos los pacientes durante las primeras 48 h, independientemente de la clínica, teniendo en cuenta que la mitad no presenta lesiones y que la mayoría de los que tienen lesiones graves suelen presentar síntomas. Entre las contraindicaciones están la perforación, el compromiso respiratorio grave y la negativa del paciente.

Es importante realizar una analítica básica con gasometría arterial. La leucocitosis y la acidosis metabólica son signos de mal pronóstico relacionados con la mortalidad precoz.

## Tratamiento

### Medidas generales

En el área de urgencias se debe valorar en primer lugar la permeabilidad de la vía aérea y adoptar las medias de soporte necesarias para lograr la estabilización hemodinámica. No se debe inducir el vómito, realizar lavado gástrico ni intentar diluir o neutralizar el cáustico, ya que no han demostrado un claro beneficio y sí pueden suponer un riesgo añadido. Si el paciente permanece estable y no existen contraindicaciones, se debe realizar la endoscopia, preferiblemente dentro de las primeras 6-24 h (en general, las lesiones suelen estar establecidas). Los pacientes con lesiones de grado I pueden ser dados de alta con dieta líquida durante 24 h e inhibidores de la bomba de protones (IBP) administrados de forma empírica. Se recomienda ingreso hospitalario en los pacientes con lesiones de grado II y III (UCI). En los de grado IIa es conveniente mantener dieta absoluta durante 24-48 h, con reintroducción de la dieta de forma progresiva, IBP y alta en 4-6 días. En los de grado IIb y III la intolerancia oral es más frecuente y prolongada y se recomienda, si es necesario, la alimentación con nutrición enteral suministrada por sonda nasogástrica/enteral o mediante una gastroyeyunostomía. La nutrición parenteral se utilizará si la ruta enteral no es posible o está contraindicada. No se ha demostrado en estudios controlados que los corticoides sean beneficiosos para prevenir la estenosis. Tampoco se ha comprobado que los antibióticos administrados de forma sistemática tengan un beneficio, debiendo utilizarse si se pautan corticoides o si aparecen infecciones, aunque puede ser razonable su uso en lesiones de tipo III, para prevenir la infección del tejido desvitalizado.

### Estenosis

No existe ningún tratamiento demostrado para prevenir la estenosis. Una vez establecida, el tratamiento es endoscópico o quirúrgico si éste fracasa. En general, las estenosis cáusticas son más fibróticas, largas, irregulares y difíciles de dilatar: requieren mayor número de sesiones (habitualmente 5 o más), incrementos pequeños del diámetro de los dilatadores, un intervalo de 2-3 semanas entre sesiones, y presentan mayor índice de complicaciones que las estenosis pépticas (perforación 0,5%). La mayoría de los autores recomienda iniciar

la dilatación tras 3-6 semanas, una vez iniciada la fase de cicatrización. La dilatación de las estenosis que aparecen en la fase aguda y subaguda (antes de la tercera semana) es conflictiva por el riesgo de perforación, aunque se han comunicado buenos resultados tanto en las estenosis antropilóricas como en las esofágicas. En las estenosis refractarias esofágicas se ha conseguido un éxito terapéutico elevado (hasta en el 80% de los pacientes) con la utilización temporal de prótesis autoexpandibles.

### Tratamiento quirúrgico

La cirugía urgente está indicada en casos de sospecha clínica o radiológica de perforación esofágica o gástrica. En lesiones de tipo III no está indicada la cirugía urgente, ya que puede no existir necrosis transmural siendo, además, el riesgo de complicaciones (principalmente la dehiscencia de sutura) y de mortalidad elevadas. La técnica de elección en la perforación o en la estenosis refractaria es la resección esofágica con esófago/faringocoloplastia. En los casos de afectación gástrica puede ser necesaria la gastrectomía total, aunque en casos de estenosis antral o pilórica puede ser suficiente la gastrectomía distal con vagotomía, la utilización de alguna técnica de derivación como la gastroyeyunostomía o incluso una piloroplastia si existe una estenosis pilórica aislada.

42

## TRAUMATISMOS ESOFÁGICOS

### Concepto y clasificación

La perforación del esófago constituye una situación crítica con pronóstico fatal si no se diagnostica y trata de manera precoz. La ausencia de serosa facilita la rápida contaminación del mediastino, por lo que se considera la perforación más grave del tubo digestivo.

La causa más frecuente es la instrumental, como consecuencia de los cada vez más frecuentes procedimientos endoscópicos, siendo la técnica de mayor riesgo la dilatación de estenosis esofágicas y acalasia. El enclavamiento de cuerpos extraños (CE) y la ingesta de cáusticos constituyen otro grupo importante. Afortunadamente, la rotura espontánea o síndrome de Boerhaave como consecuencia de un incremento brusco de la presión en el esófago es infrecuente. Por último quedan las perforaciones traumáticas, sobre todo cervicales, y las quirúrgicas que suelen ser más frecuentes en el esófago abdominal.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes son el dolor a la altura de la perforación, la disfagia y el enfisema subcutáneo. La aparición de fiebre es un signo tardío indicativo de mediastinitis.

### Diagnóstico

El diagnóstico de las perforaciones espontáneas es difícil, ya que se pueden confundir con otros cuadros de dolor agudo toracoabdominal. Debe sospecharse cuando, tras una exploración endoscópica, el paciente refiere dolor brusco e intenso cervical, torácico o abdominal; o cuando se palpe crepitación subcutánea.

La primera aproximación es un estudio radiológico que evidencie la presencia de aire subcutáneo, en mediastino o derrame pleural. En caso de ser negativo, se puede administrar contraste hidrosoluble o realizar una TC.

## Tratamiento

La mortalidad de la perforación esofágica es inferior al 20% cuando se trata en las primeras 24 h de evolución, pero se duplica cuando se demora más de 24 h. Por ello, para el manejo de este difícil problema es importante un diagnóstico precoz, la adopción de medidas agresivas de soporte y disponer de un equipo con experiencia en las diversas modalidades terapéuticas.

Las perforaciones espontáneas o instrumentales pueden manejarse inicialmente sin cirugía, mediante la aplicación de medidas conservadoras (prevención de la sepsis, nutrición parenteral, dieta absoluta y antisecretores). El tratamiento endoscópico con prótesis temporales o el uso de clips es una alternativa eficaz que se puede adoptar de forma inmediata si se detecta la perforación durante un procedimiento endoscópico. Sin embargo, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección.

Las técnicas utilizadas son:

- *Sutura reforzada*. En los casos diagnosticados precozmente, con esófago previamente sano. En general se trata de perforaciones instrumentales.
- *Drenaje*. Cuando la perforación es en esófago cervical o no se localiza.
- *Resección esofágica*. En esófagos con patología grave de base y reconstrucción posterior con gastroplastia o coloplastia.
- *Exclusión esofágica*. Se trata de una medida reservada para situaciones extremas.

43

## CUERPOS EXTRAÑOS

### Concepto

La impactación de CE en el esófago constituye la segunda causa de urgencia endoscópica tras la hemorragia digestiva. Se entiende por CE todos aquellos objetos, alimentarios o no, que se ingieren por la boca —la mayoría de las veces de forma accidental— y que son susceptibles de producir lesiones o complicaciones. La mayoría de los objetos pasan sin dificultad por el tracto digestivo. Sin embargo, entre un 10 y un 20% de ellos quedan atrapados en algún segmento del tracto digestivo requiriendo algún tipo de intervención.

### Personas de riesgo

Los niños constituyen el principal grupo de riesgo, siendo las monedas el CE más frecuente en este grupo poblacional. Entre los adultos destacan los que padecen enfermedades psiquiátricas o retraso mental, los alcohólicos, los adictos a drogas y los reclusos en prisiones o centros de detención. Otro grupo significativo es el constituido por personas con problemas de dentición como los portadores de prótesis o puentes dentales. El riesgo aumenta en los ancianos con disminución de la sensibilidad táctil durante la deglución, pérdida de visión y defectos en la masticación.

La causa más frecuente en el adulto es la impactación del bolo de carne. Hasta en un 80% de los casos se puede identificar una condición previa que facilita la impactación como una membrana o anillo, las estenosis esofágicas de naturaleza inflamatoria, péptica, cicatrizal o neoplásica o un trastorno motor.

### Tipos de cuerpos extraños

- *Bolo alimenticio*: normalmente compuesto por carne poco masticada. Conviene investigar si contiene fragmentos de hueso que puedan aumentar el riesgo y modificar nuestra actitud.

- *Objetos romos*: como monedas, botones, huesos de fruta que por su morfología no suponen riesgo de perforación y cuya retirada no es urgente. La mayoría se puede eliminar sin complicaciones.
- *Objetos punzantes o cortantes*: como espinas de pescado, huesos de pollo o conejo, agujas, imperdibles, clavos, puentes dentales, palillos, hojas de afeitar, alambres o clips, que por su morfología comportan un alto riesgo de perforación. Su extracción se considera una urgencia médica.
- *Objetos peligrosos por su composición*: las pilas de botón, que son fácilmente ingeridas por los niños, son altamente nocivas. Provocan la necrosis del tejido por presión, corriente eléctrica o fuga del contenido alcalino (hidróxido potásico) en menos de 4 h pudiendo perforar el esófago. Las pilas alcalinas cilíndricas también producen lesiones cáusticas.
- *Material médico*: prótesis esofágicas desplazadas u obstruidas y cápsulas endoscópicas.

44

## Diagnóstico

El diagnóstico puede ser fácil cuando se trata de un bolo alimenticio. El paciente refiere una disfagia brusca durante la comida que se puede asociar a odinofagia y regurgitación de saliva si la obstrucción es total. En muchos casos referirá episodios previos similares. Cuando el CE es punzante y lesiona la mucosa suele producir odinofagia y sialorrea.

En el caso de los niños, ancianos o enfermos psiquiátricos el diagnóstico puede ser más difícil si no hay testigos. El rechazo de la comida, la sialorrea y el vómito de los últimos alimentos ingeridos pueden dar una pista. Si el diagnóstico se demora aparecen síntomas de perforación como fiebre, taquipnea y enfisema subcutáneo.

La radiografía de tórax y abdomen permitirá localizar el objeto si es radiopaco y descartar la presencia de aire en mediastino, subcutáneo o en peritoneo. Sin embargo, hay muchos CE peligrosos como los huesos de pollo, las espinas de pescado, los objetos metálicos finos, las astillas de madera, los plásticos y algunos cristales que no son radiopacos y que requerirán una exploración endoscópica para su diagnóstico.

Deben evitarse los estudios con contraste baritado porque puede encubrir el CE o dificultar la exploración endoscópica posterior. La administración de contraste hidrosoluble es útil para detectar una posible perforación.

Finalmente, ante todo paciente sintomático, es recomendable realizar una exploración endoscópica aunque la radiología sea negativa.

## Tratamiento

Una vez diagnosticada la ingestión del CE, el médico debe decidir si es necesaria o no su extracción, con qué grado de urgencia y con qué medios. En la toma de decisiones influyen factores como la edad y la condición clínica del paciente, las características del objeto, la localización anatómica y la capacidad técnica del endoscopista.

Como principio general se deben extraer con carácter urgente los objetos punzantes o cortantes, las pilas de botón y las alcalinas. Igualmente se actuará de urgencia en los CE enclavados y cuando aparezcan signos de afectación respiratoria por compresión de la tráquea o impactación en la faringe.

Debe actuarse endoscópicamente sobre aquellos objetos que por su tamaño sea previsible que no pasen al estómago o que —en caso de pasar— puedan generar obstrucción a un nivel más bajo, como los excesivamente largos y rígidos.

## Preparación

Algunos autores recomiendan, aunque no hay suficiente evidencia, la administración previa a la endoscopia de glucagón o escopolamina con el fin de reducir el espasmo reflejo del esófago y facilitar la resolución espontánea de la impactación.

En los casos en que el CE se encuentra impactado en el esfínter esofágico superior o inmediatamente por debajo, el manejo endoscópico es difícil; por lo que es recomendable contar con el otorrinolaringólogo y, en ocasiones, realizar una esofagoscopia rígida.

Para plantear una extracción con garantías es aconsejable disponer de un endoscopista capacitado y de personal de enfermería que conozca el manejo del instrumental.

La mayoría de los pacientes colaboradores toleran bien las maniobras endoscópicas con una sedación consciente. Sin embargo, es recomendable realizar la extracción bajo anestesia en niños, adultos no colaboradores, cuando se estime que van a ser necesarias varias maniobras, el uso de sobretubo y el riesgo de que se suelte el CE en faringe y se aspire.

Se debe obtener el consentimiento informado.

45

## Equipamiento

No se debe acometer la extracción de un CE si se carece de medios fiables para atraparlo y extraerlo con seguridad.

Hay múltiples accesorios para capturar y extraer CE que deben estar siempre disponibles: pinzas de dientes de ratón o de cocodrilo, asas de polipectomía, cestas de extracción de cálculos (Dormia), pinzas trípode usadas para recuperar pólipos, asas de polipectomía con malla (Roth retrieval net), sobretubo y campana de látex. Todos son compatibles con un gastroscopio habitual de 9-10 mm de calibre con canal de trabajo de 2,8 mm. Antes de iniciar la endoscopia se debe planificar la maniobra y probar los accesorios con un objeto similar para elegir el más idóneo para cada caso.

## Procedimientos

### Bolo alimenticio

Si en el estudio radiológico no se observa que contenga fragmentos de hueso, la extracción no es urgente y se puede demorar hasta 12 h, ya que durante este tiempo muchos pueden pasar al estómago. Su extracción se realiza con el asa de polipectomía o la cesta. No se deben empujar a ciegas al estómago por el riesgo de perforación.

### Objetos afilados o punzantes

La extracción de este tipo de CE se considera una emergencia endoscópica. Para su extracción puede ser necesario pasar el objeto al estómago, lo que puede facilitar su agarre. Se recomienda utilizar el asa de polipectomía o la cesta de Dormia. Ambos son de fácil manejo y aseguran una buena presa sobre el objeto. También se puede emplear una pinza para coger el extremo puntiagudo (p. ej., de un palillo) y orientarlo hacia el endoscopio. Si se considera que hay riesgo de lacerar la pared esofágica o faríngea se debe utilizar una campana o un sobretubo. Cuando el objeto punzante está atravesado y penetra por uno o por los 2 extremos en la pared esofágica, el riesgo de perforación o sangrado arterial es alto.

### Pilas alcalinas

Su extracción debe considerarse de urgencia para evitar la perforación esofágica. Las pilas de botón de menos de 20 mm pasan bien al estómago, donde su captura puede ser

más fácil. Se cogen bien con la cesta, aunque parece más eficaz el asa de red. Las pilas cilíndricas se retiran con el asa de polipectomía.

### Objetos romos

Las monedas se pueden asir con facilidad utilizando pinzas con dientes de ratón. La cesta de Dormia utilizada para la extracción de cálculos de la vía biliar es el accesorio ideal para la extracción de cuerpos redondeados o lisos.

### Objetos alargados

En casos como un cepillo de dientes, o una cucharilla, la extracción es inevitable, ya que no pasarán por el duodeno. Se pueden atrapar con facilidad con el asa de polipectomía. Para llevar a cabo una extracción segura es recomendable introducirlo en el sobretubo y retirar simultáneamente el endoscopio, el sobretubo y el cuerpo extraño, cuidando de que no se suelte dentro del sobretubo, en un solo movimiento. Para esta maniobra se debe hiperextender el cuello para facilitar el paso por la faringe.

46

### Indicaciones de cirugía

Cuando no se pueda extraer el CE, ante la imposibilidad de asirlo, movilizarlo o desenclavarlo, o cuando haya signos de perforación, se indicará el tratamiento quirúrgico.

### Complicaciones

La extracción de un CE esofágico, aunque de manera excepcional, se puede complicar con una perforación, hemorragia o broncoaspiración. La incidencia de complicaciones se ha relacionado con el tiempo de enclavamiento. Así, por encima de las 24 h, su incidencia puede superar el 10%. La falta de pericia del endoscopista, las maniobras intempestivas o mal planificadas son otros factores implicados en la aparición de complicaciones.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
<b>Lesiones por cáusticos</b>		
Los corticoides no son útiles para disminuir la incidencia de estenosis cáusticas	1b	A
El tratamiento de las estenosis cáusticas es en principio endoscópico, con técnicas de dilatación neumática o con bujías, recomendándose el inicio de la dilatación pasadas 3 semanas tras la ingesta	1c	A
<b>Traumatismos esofágicos</b>		
Tratamiento precoz agresivo	1c	A
Medidas de soporte	1c	A
El tratamiento quirúrgico es la primera opción que se debe considerar	1c	A

El tratamiento endoscópico mediante prótesis es una opción en las perforaciones instrumentales	4	C
<b>Cuerpos extraños</b>		
Se debe plantear la extracción de todo cuerpo extraño esofágico	1c	A
Realizar radiografía de tórax y abdomen previas a la extracción	1c	A
No realizar nunca un estudio baritado previo a la endoscopia	1c	A
Disponer de personal médico y auxiliar adiestrado	1c	A
Planificar la técnica antes de la extracción	1c	A
Garantizar la permeabilidad de la vía aérea	1c	A
Nunca empujar un cuerpo extraño a ciegas	1c	A
Evitar maniobras intempestivas	1c	A
Indicar tratamiento quirúrgico cuando no haya posibilidades reales de resolución	1c	A

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cosentino E. Cuerpos extraños. En: Vázquez Iglesias JL, editor. *Endoscopia Digestiva: diagnóstica y terapéutica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 789-97.
- Dua KS, Vleggar FJ, Santharam R, Siersema PD. Removable self-expanding plastic esophageal stent as a continuous, non-permanent dilator in treating refractory benign esophageal strictures: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2988-94.
- Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:802-6.
- Kochhar R, Poornachandra KS, Dutta U, Agrawal A, Singh K. Early endoscopic balloon dilation in caustic-induced gastric injury. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:737-44.
- Li ZS, Sun ZX, Zou DW, Xu GM, Wu RP, Liao Z. Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:485-92.
- Núñez MJ, Loeb PM. Caustic injury to the upper gastrointestinal tract. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisenger MH, editores. *Sleisenger & Forrand's Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 8ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2006. p. 515-23.
- Sepesi B, Raymond DP, Peters JH. Esophageal perforation: surgical, endoscopic and medical management strategies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:379-83.
- Van Heel NC, Haringsma J, Spaander MC, Bruno MJ, Kuipers EJ. Short-Term Esophageal Stenting in the Management of Benign Perforations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1515-20.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- No existe un consenso establecido sobre la pirámide terapéutica de la estenosis cáustica.
- En las estenosis cáusticas refractarias está por definir el papel y la indicación de la colocación temporal de prótesis de plástico autoexpandibles y de prótesis metálicas autoexpandibles totalmente recubiertas.





# Esofagitis infecciosas

M. Bustamante Balén y V. Pertejo Pastor

## DEFINICIÓN

49

Las esofagitis infecciosas son una causa infrecuente de patología esofágica que se relaciona en general con estados de inmunosupresión y con la presencia de otros factores predisponentes. Los agentes etiológicos más frecuentes de las esofagitis infecciosas son *Candida albicans*, el virus del herpes simple tipo I (VHS) y el citomegalovirus (CMV). Otros agentes infecciosos son las micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium complex*), las bacterias y los protozoos (tabla 5-1). En pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es frecuente la presencia de ulceraciones esofágicas en las que no se detecta ningún agente infeccioso.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los síntomas de esofagitis infecciosa son similares para todos los agentes infecciosos, y además es posible que en un mismo paciente coexistan varias infecciones. Para el diagnóstico es esencial realizar una correcta anamnesis que defina la clínica de presentación y la existencia de enfermedades o factores predisponentes. La práctica de una adecuada exploración física puede permitir descubrir signos que orienten al diagnóstico etiológico. El diagnóstico final lo dará la endoscopia con toma de muestras.

### Presentación clínica

En general la odinofagia es el síntoma común de todos los tipos de esofagitis infecciosa pero la presencia de otros síntomas puede ayudar a orientar al diagnóstico. Por ejemplo, la disfagia suele ser el principal síntoma de presentación de la esofagitis por *Candida* pero también puede ocurrir en las infecciones por micobacterias, debido a la formación de estenosis o divertículos esofágicos. La odinofagia, el dolor torácico y la hemorragia digestiva alta son más frecuentes en las infecciones esofágicas asociadas con úlceras, como por ejemplo las virales. Finalmente la fiebre es más frecuente en las infecciones bacterianas y por micobacterias.

### Exploración física

La presencia de otros signos en la exploración física puede ayudar al diagnóstico. Por ejemplo, dos tercios de los pacientes con sida y candidiasis esofágica tienen también can-

Tabla 5-1 Etiología de las esofagitis infecciosas

	Frecuentes	Raras
Hongos	<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>
Virus	Herpes simple tipo I Citomegalovirus VIH	Virus de la varicela zóster Virus de Epstein-Barr
Micobacterias		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium complex</i>
Bacterias		Flora oral <i>Nocardia</i> <i>Actinomyces</i> <i>Treponema pallidum</i>
Protozoos		<i>Cryptosporidium</i> <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Leishmania</i>

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

didiasis orofaríngea, por lo que la presencia de candidiasis oral puede servir de predictor de afectación esofágica cuando hay síntomas compatibles. Sin embargo, la ausencia de afectación oral por *Candida* no excluye la afectación esofágica. En la infección por VHS las úlceras orofaríngeas y el herpes labial pueden coexistir e incluso desarrollarse antes que la afectación esofágica. En la infección por CMV puede haber una infección en otros órganos, como por ejemplo colitis o retinitis. La afectación pulmonar o los signos de afectación sistémica son frecuentes en las infecciones por micobacterias, de tal manera que se debe sospechar esta etiología en todo paciente con enfermedad pulmonar conocida que desarrolla síntomas esofágicos.

### Factores predisponentes

Las esofagitis infecciosas suelen ir asociadas a una enfermedad o a un factor predisponente cuya identificación puede ayudar al diagnóstico diferencial (tabla 5-2). En el caso de *Candida* puede ser suficiente para inducir la infección el uso de antibióticos o corticoides, el tratamiento antisecretor o los estados de hipoclorhidria, el alcoholismo, la malnutrición, la edad avanzada, la radioterapia de cuello y cabeza y las alteraciones de la motilidad esofágica como la acalasia. La candidiasis esofágica también se asocia al sida y a la toma de inmunosupresores en el contexto de un trasplante. Entre el 10 y el 15% de los pacientes infectados por el VIH presentarán una candidiasis esofágica en algún momento de su vida. La infección por VHS puede darse en individuos normales pero es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos como los trasplantados, pacientes con VIH, afectados de neoplasias o en tratamiento con corticoides, o radio y quimioterapia. La infección por CMV es muy rara en pacientes inmunocompetentes y se da esencialmente en pacientes con sida y en trasplantados. Globalmente, en los pacientes sometidos a trasplante la esofagitis por VHS y la esofagitis por CMV tienen una frecuencia similar, mientras que en el sida el CMV es más prevalente. La infección por micobacterias es rara incluso en pacientes inmunodeprimidos. Aunque es más frecuente en países en desarrollo, donde las manifestaciones extrapulmonares de la tuberculosis (TBC) son más prevalentes, su incidencia ha aumentado en países

Tabla 5-2 Factores predisponentes de las principales esofagitis infecciosas

	Inmuno-competente	Factores predisponentes	Sida	Trasplante	Otras
<i>Candida</i>	Posible si factores predisponentes: estasis esofágica	Antibióticos, corticoides, desnutrición, hipoclorhidria, edad avanzada, radioterapia de cuello y cabeza	Infrecuente si CD4 > 200/mm <sup>3</sup>	Posible	Candidiasis mucocutánea crónica
VHS	Posible	Neoplasias, enfermedades debilitantes, esteroides, radioterapia y quimioterapia	CD4 < 100/mm <sup>3</sup> . Menos frecuente que el CMV	Posible (precoz). Más frecuente que el CMV	
CMV	Muy rara	–	CD4 < 100/mm <sup>3</sup>	Posible (tardío)	
Micobacterias	Países subdesarrollados	TBC pulmonar o mediastínica TBC diseminada	Posible	–	
Bacterias	No	Neoplasias hematológicas con neutropenia	Infrecuente	Infrecuente	
Protozoos	No (salvo Chagas)	–	Posible	–	

VHS: virus del herpes simple; CMV: citomegalovirus; TBC: tuberculosis.

desarrollados a raíz de la epidemia de sida. Las infecciones esofágicas bacterianas también son raras y se han descrito preferentemente en pacientes con importante neutropenia, generalmente en el contexto de una neoplasia hematológica.

### Endoscopia y toma de muestras

El principal método diagnóstico es la endoscopia porque permite la visualización de las lesiones y la toma de muestras para estudio histológico o microbiológico. Hoy día, la radiología baritada no tiene valor. En pacientes con sida, la ausencia de lesiones mucosas en la endoscopia se correlaciona bien con la ausencia de esofagitis infecciosa por lo que no está indicada la toma rutinaria de biopsias.

### *Candida*

La infección por *Candida* se caracteriza endoscópicamente por la formación de placas blanquecinas aisladas o confluentes que inicialmente son más intensas en el esófago proximal y que, progresivamente, se extienden de forma distal. En los grados más graves

**Tabla 5-3 Utilidad de los distintos métodos de toma y procesamiento de muestras para el diagnóstico etiológico en las esofagitis infecciosas**

	<b>Cepillado</b>	<b>Biopsia</b>	<b>Cultivo</b>	<b>Inmunohistoquímica</b>
Candidiasis	Útil: detección de esporas y pseudohifas	Útil	No útil	–
VHS	Útil: detección del efecto citopático	Útil. Tomar de los bordes de la úlcera	Útil	Útil
CMV	No útil	Útil. Tomar del fondo de la úlcera	Menos sensible y específico que la biopsia. VPP menor por contaminación sanguínea	Útil ya que las inclusiones celulares características pueden estar ausentes. Una única inclusión no indica enfermedad
Micobacterias	No útil	Útil. Tomar de los bordes de la úlcera	Útil	–

VHS: virus del herpes simple; CVM: citomegalovirus; VPP: valor predictivo positivo.

52

de afectación, el material puede llegar a disminuir la luz del esófago. En pacientes con VIH es rara la formación de úlceras por lo que su presencia debe sugerir la coexistencia de otro agente infeccioso, en general un virus. A pesar de que el aspecto endoscópico es muy sugestivo, está indicada la toma de muestras ya sea por cepillado o mediante biopsia para confirmar el diagnóstico. Es característica la presencia de esporas y pseudohifas visibles con la tinción estándar de hematoxilina-eosina aunque a veces es necesario usar tinciones específicas para hongos como PAS (*periodic acid Schiff*). El cepillado para citología tiene una sensibilidad de casi el 100% y puede ser suficiente para el diagnóstico en pacientes con enfermedad leve. En este tipo de afectación tiene mayor sensibilidad diagnóstica el cepillado que la toma de biopsias ya que la candidiasis superficial puede ser eliminada durante el procesado de las muestras. Sin embargo, en pacientes con enfermedad moderada-grave es preferible la biopsia ya que, además de permitir el diagnóstico, puede ayudar a descartar procesos coexistentes. En el contexto de pacientes con sida y afectación grave puede ser útil la exploración de la mucosa esofágica subyacente retirando el material blanquecino para detectar y biopsiar ulceraciones, si las hubiere. El cultivo de las muestras, los tests cutáneos y la serología no tienen ningún papel en el diagnóstico de la candidiasis esofágica (tabla 5-3).

### *Virus del herpes simple*

El VHS infecta las células epiteliales escamosas por lo que suele producir una lesión mucosa superficial. La lesión más precoz es la vesícula, pero es poco frecuente encontrarla en la endoscopia. Más habitual es encontrar úlceras pequeñas (< 2 cm), superficiales y con apariencia de volcán, mientras que en casos graves se puede encontrar una esofagitis

difusa. Cuando las lesiones son pequeñas, cubiertas de exudado y de distribución difusa pueden confundirse con las lesiones producidas por *Candida*. Las úlceras profundas y de mayor tamaño son muy raras y más típicas del CMV. Para el diagnóstico es esencial la toma de muestras que deben obtenerse de los bordes de las úlceras que es donde es más evidente el efecto citopático de la infección (células epiteliales multinucleadas y con inclusiones virales). El cultivo puede ayudar al diagnóstico, pero los tests serológicos no son útiles (tabla 5-3).

### Citomegalovirus

El aspecto endoscópico es variable encontrándose úlceras múltiples, úlceras solitarias gigantes o una esofagitis difusa superficial. El mejor método diagnóstico es la biopsia del fondo de la úlcera, ya que el CMV no infecta el epitelio escamoso sino las células endoteliales de la lámina propia. La sensibilidad aumenta a casi el 100% cuando se toma un mínimo de 10 muestras del fondo de la úlcera. Las células endoteliales infectadas son de un tamaño mayor de lo normal, con inclusiones nucleares grandes o inclusiones citoplásmicas granulares basófilas. Ni el cepillado de las lesiones ni la obtención de una serología son útiles para el diagnóstico (tabla 5-3).

53

### Micobacterias

En el contexto de una TBC pulmonar o sistémica debe sospecharse afectación esofágica si se desarrollan síntomas indicativos. En estos pacientes la radiografía de tórax suele mostrar anormalidades y la tomografía computarizada torácica detecta adenopatías mediastínicas. El segmento de esófago más frecuentemente afectado es el tercio medio a nivel de la carina y en la exploración endoscópica pueden encontrarse úlceras, fístulas del árbol bronquial o del mediastino y estenosis. Las biopsias de los bordes de las lesiones pueden demostrar la presencia de granulomas caseificantes o bacilos. Se debe realizar cultivo del material de biopsia para la confirmación del diagnóstico y determinar la sensibilidad antimicrobiana. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede ser de utilidad para confirmar el diagnóstico en casos dudosos.

### Bacterias

Las infecciones esofágicas por bacterias son muy raras y relacionadas casi siempre con neoplasias hematológicas con neutropenia. El aspecto endoscópico en general es de úlceras esofágicas superficiales con placas asociadas. La biopsia es diagnóstica porque permite evidenciar las bacterias invadiendo el epitelio escamoso.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque las lesiones endoscópicas de las esofagitis infecciosas más frecuentes tienen sobre el papel un aspecto característico, en la práctica es a veces difícil diferenciarlas. Además en determinadas situaciones, por ejemplo el sida, son frecuentes las coinfecciones. También hay que diferenciar estas lesiones de otras causas de esofagitis como la esofagitis química por comprimidos, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la mucositis. Para poder establecer la distinción ayuda la historia clínica y la exploración física, aunque es esencial la toma de muestras (tabla 5-3). Por lo tanto, ante la sospecha de candidiasis

esofágica se deberá obtener un cepillado y biopsias; y ante la presencia de úlceras esofágicas que hagan pensar en esofagitis viral, las muestras deberán obtenerse de los bordes y del fondo de las úlceras.

## TRATAMIENTO

### Esofagitis candidiásica

Se debe tratar siempre con antifúngicos sistémicos con un esquema terapéutico que es similar independientemente del estado inmunitario del paciente. Las posibilidades terapéuticas son los azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) y amfotericina B. Por su eficacia y bajo coste, fluconazol es el fármaco de elección que deberá administrarse durante 14 a 21 días desde la mejoría clínica. En los pacientes con intolerancia oral puede iniciarse el tratamiento por vía intravenosa (tabla 5-4). En pacientes con sida, síntomas esofágicos y candidiasis oral —con el objetivo de descartar la presencia esofagitis por otros agentes infecciosos— el tratamiento se suele iniciar con fluconazol de forma empírica y reservar la endoscopia con toma de biopsias para aquellos casos que no mejoran en 72 h. Las resistencias a fluconazol son raras (5%) y en pacientes infectados por el VIH se asocian a una inmunosupresión avanzada y a los tratamientos crónicos con azoles. En los casos de falta de respuesta a fluconazol tras una semana de tratamiento se recomienda el uso de voriconazol o posaconazol y, cuando existe intolerancia oral, caspofungina intravenosa. En pacientes con sida es importante la restitución de la inmunidad con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Los azoles están contraindicados durante el primer trimestre de embarazo recomendándose en estos casos el uso de amfotericina B.

54

### Esofagitis por herpes simple

Los fármacos de elección son aciclovir y ganciclovir. La duración del tratamiento dependerá de que el paciente esté inmunodeprimido o sea inmunocompetente; en este último caso la infección suele resolverse espontáneamente en 1-2 semanas, sin embargo la administración de aciclovir por vía oral durante 7-10 días acorta el proceso. En pacientes inmunodeprimidos con capacidad para la ingesta se recomienda también la administración de aciclovir durante 14-21 días (tabla 5-4). Famciclovir y valaciclovir son fármacos alternativos pero la experiencia existente en su uso es menor. En pacientes con intolerancia oral por la odinofagia o la disfagia, se recomienda la administración intravenosa de aciclovir. La falta de respuesta clínica tras 5-7 días de tratamiento debe hacer sospechar que existe resistencia a aciclovir; cuando esto ocurre se recomienda la administración de foscarnet por vía intravenosa, dado que la resistencia puede ser cruzada para valaciclovir y famciclovir.

### Esofagitis por citomegalovirus

En pacientes con VIH y sida se debe restablecer la inmunidad con el TARGA que es muy eficaz en eliminar la viremia. El tratamiento específico de elección es ganciclovir intravenoso. En pacientes con VIH se debe mantener el tratamiento hasta conseguir la respuesta clínica y endoscópica para lo que, en general, se precisa un curso de tratamiento de 2-4 semanas. No es necesario el tratamiento de mantenimiento si no hay retinitis. En el caso de pacientes con tratamiento inmunosupresor por trasplante debe mantenerse ganciclovir hasta la reducción significativa del tratamiento inmunosupresor. En el caso de resistencias,

Tabla 5-4 Tratamiento de las esofagitis infecciosas

	Fármaco	Dosis	Vía de administración	Indicación	Efectos adversos
Candidiasis	Fluconazol	200 mg iniciales. Posteriormente 100-200 mg/día	p.o./i.v.	Tratamiento de elección	Molestias gastrointestinales. Hepatotoxicidad en administraciones prolongadas*
	Itraconazol	200 mg/día	p.o.	Alternativa	Náuseas, elevación de transaminasas
	Voriconazol	200 mg/12 h	p.o.	Resistencia a fluconazol	Alteraciones visuales. Exantema, fotosensibilidad
	Casposfungina	50 mg/día	i.v.	Resistencia a fluconazol e intolerancia oral	Náuseas. Alteraciones leves de las transaminasas
	Amfotericina B	0,3-0,7 mg/kg/día	i.v./p.o.	Embarazo	Nefrotoxicidad. Anemia
VHS	Aciclovir	400 mg 5 veces al día	p.o./i.v.	Tratamiento de elección en inmunodeprimidos	Diarrea ocasional
		400 mg 3 veces al día	p.o./i.v.	Tratamiento de elección en inmunocompetentes	
	Valaciclovir	1 g/8 h	p.o.	Alternativa	Diarrea ocasional
	Famciclovir	500 mg/8 h	p.o.	Alternativa	Dolor de cabeza, diarrea
	Foscarnet	60 mg/kg/12 h	i.v.	Resistencias a aciclovir	Toxicidad renal. Alteraciones electrolíticas
CMV	Ganciclovir	5 mg/kg/12 h	i.v.	Tratamiento de elección	Mielosupresión
	Valganciclovir	900 mg/día	p.o.	Opción para tratamiento de mantenimiento	Mielosupresión
	Foscarnet	90 mg/kg/12 h	i.v.	Resistencias al ganciclovir	Nefrotoxicidad. Alteraciones electrolíticas
	Cidofovir	5 mg/kg semanalmente	i.v.	Alternativa para resistencias a ganciclovir	Nefrotoxicidad

VHS: virus del herpes simple; CMV: citomegalovirus.

\*Recomendado el control periódico de las aminotransferasas en los tratamientos crónicos.

foscarnet es el fármaco de elección. Una posible alternativa para el tratamiento inicial es valganciclovir, un profármaco de administración oral que se hidroliza rápidamente a ganciclovir consiguiendo concentraciones plasmáticas similares a las de ganciclovir intravenoso. No hay estudios que avalen su eficacia en esofagitis por CMV, pero puede ser una alternativa razonable para el tratamiento de mantenimiento en pacientes inmunosuprimidos una vez conseguida la respuesta inicial. Cidofovir es un nuevo agente con una vida media prolongada que permite su administración semanal. Sin embargo, no hay experiencia de su uso en la esofagitis y por su elevado precio se recomienda reservarlo para cuando existen resistencias.

### Esofagitis por micobacterias

56

La esofagitis tuberculosa se debe tratar con una combinación de fármacos que incluya rifampicina e isoniazida durante 9 meses, independientemente del estado inmune del paciente. Este esquema de tratamiento suele curar la esofagitis y sus complicaciones como las fístulas, debiendo indicarse la cirugía cuando no se consigue su resolución. Las resistencias son un problema emergente en el tratamiento de la TBC por lo que es adecuado realizar un estudio de sensibilidad para guiar el tratamiento. En el caso del *Mycobacterium avium complex* el tratamiento debe incluir un macrólido asociado a etambutol. En el contexto del VIH se necesita un tratamiento a largo plazo hasta que el TARGA sea eficaz.

### Esofagitis por bacterias

Deben tratarse de forma intravenosa con antibióticos de amplio espectro que cubran los gérmenes grampositivos y gramnegativos propios de la cavidad oral.

## PROFILAXIS

### Candidiasis

La profilaxis de la candidiasis sistémica, y por lo tanto de la esofágica, mediante la administración de azoles se ha intentado en pacientes con cáncer y en receptores de trasplante con resultados variables. No se recomienda en pacientes con sida, aunque es posible que pueda tener su papel en determinadas poblaciones de alto riesgo, como los pacientes con neutropenia intensa por la quimioterapia de tumores hematológicos.

### Herpes simple

La profilaxis primaria para evitar la reactivación de la infección está indicada en los pacientes con serología positiva para VHS que son sometidos a trasplante o a quimioterapia para neoplasias hematológicas. Se puede emplear aciclovir intravenoso u oral, valaciclovir o famciclovir. La profilaxis secundaria a largo plazo puede ser necesaria cuando persiste la inmunosupresión.

### Citomegalovirus

La profilaxis ha mostrado reducir la enfermedad por CMV y la mortalidad asociada en receptores de trasplante. La profilaxis puede darse de forma sistemática en todos los pacientes o sólo cuando se detecta antigenemia pp65 o PCR positiva para CMV. Los fár-

macos recomendados son: valganciclovir para el trasplante de órgano sólido y ganciclovir o valganciclovir en el de progenitores hematopoyéticos. En los pacientes con sida no se recomienda la profilaxis antiviral pero se debe controlar la aparición de afectación orgánica.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La candidiasis esofágica requiere tratamiento sistémico	1C	A
El tratamiento inicial de elección de la candidiasis esofágica es fluconazol oral	1a	A
En caso de resistencia a fluconazol se puede utilizar voriconazol	1B	A
En caso de ser necesario el tratamiento intravenoso se recomienda caspofungina	2B	B
En caso de embarazo se debe emplear amfotericina B	1C	A
En caso de paciente con VIH y candidiasis oral que tiene síntomas esofágicos puede iniciarse tratamiento empírico con fluconazol oral reservando la endoscopia para aquellos pacientes que no responden en 72 h	1C	A
La esofagitis por herpes simple en el paciente inmunodeprimido debe tratarse con aciclovir oral o intravenoso durante 14 a 21 días	1B	A
La esofagitis por citomegalovirus se trata con ganciclovir intravenoso durante 14 a 21 días	1A	A

## BIBLIOGRAFÍA

- AGA technical review on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus. *Gastroenterology*. 1999;117:233-54.
- Barros C, Berenguer J, Gutiérrez F, et al. Treatment of oportunic infections in adolescent and adult patients infected by the human immunodeficiency virus during the era of highly active retroviral therapy. Guidelines of the AIDS Study Group (GESIDA)/National AIDS Plan. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:356-79.
- Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology. *Ann Hematol*. 2003;82 Suppl 2:S133-40.
- San Juan R, Aguado JM, Lumberras C, et al. Incidence, clinical characteristics, and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESISTRA Study Group. *Am J Transplant*. 2007;7:964-71.
- Slavin MA, Szer J, Grigg AP, et al. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive *Candida* and mould infections. *Intern Med J*. 2004;34:192-200.
- Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al; Second European Conference on Infections in Leukemia. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with haematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference of Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:757-70.

- Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with VIH infection. *HIV/AIDS Research Palliative Care*. 2010;2:89-101.
- Werneck-Silva AL, Bedin I. Role of upper endoscopy in diagnosing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1050-6.
- Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 1998;158:957-69.
- Wilcox CM, Rodgers W, Lanzeby A. Prospective comparison of brush cytology, viral culture, and histology for the diagnosis of ulcerative esophagitis in AIDS. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:564-7.

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Se requiere precisar cuál sería el papel de la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de las esofagitis infecciosas.
- Sería necesario aclarar cuál es la relevancia clínica de las resistencias a los tratamientos antifúngicos y antivirales.
- No está claro qué pacientes son candidatos a profilaxis antifúngica y cuáles a profilaxis antiviral.
- Debería desarrollarse el esquema farmacológico de la profilaxis.

# Tumores del esófago

M. Pellisé Urquiza y M. Ponce Romero

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Los tumores esofágicos constituyen lesiones benignas o malignas que habitualmente se manifiestan como masas endoluminales que pueden condicionar reducción de la luz esofágica así como invasión de estructuras mediastínicas. Entre los tumores benignos se encuentran el papiloma escamoso, los adenomas esofágicos, los pólipos fibrovasculares de origen epitelial, los tumores vasculares y del estroma, de naturaleza mesenquimal. Los tumores esofágicos malignos más frecuentes (95%) son el adenocarcinoma y el carcinoma escamoso. Además, también existen tumores malignos no epiteliales como el leiomioma, el sarcoma de Kaposi, el tumor de células pequeñas, el linfoma y el melanoma. Por último, en el esófago también pueden asentar tumores metastásicos (mamario, pulmonar y melanoma). Dada su prevalencia, este Capítulo se centrará en los tumores malignos primarios y, más concretamente, en el adenocarcinoma y el carcinoma escamoso esofágico.

El cáncer de esófago es el cuarto tumor más frecuente del aparato digestivo. En los últimos años se ha producido un cambio epidemiológico, de tal forma que ha disminuido la incidencia del carcinoma escamoso y, paralelamente, ha aumentando la del adenocarcinoma. Ambos tipos histológicos representan 2 enfermedades independientes —con diferencias en su epidemiología, patogenia, biología tumoral y evolución—, lo que ha comportado su separación en la última versión de la clasificación TNM (tabla 6-1). El carcinoma escamoso de esófago se suele localizar en el tercio medio mientras que el adenocarcinoma es más frecuente en el esófago distal y en la unión esofagagástrica.

La implicación de los factores hereditarios en la patogénesis del cáncer de esófago es incierta. Con independencia de su histología, el 50-60% de los cánceres de esófago se diagnostican cuando la enfermedad es localmente avanzada o metastásica, por lo que su pronóstico es malo.

## CLÍNICA

Los tumores de esófago producen inicialmente escasas manifestaciones clínicas. El síntoma inicial más frecuente es la disfagia, que suele ser rápidamente progresiva y lógica, tanto a sólidos como a líquidos. Este síntoma es consecuencia de la reducción del calibre de la luz esofágica y puede ocasionar episodios de impactación alimentaria y regurgitación. Otras manifestaciones clínicas incluyen odinofagia, anorexia y pérdida de peso y, con menor frecuencia, tos, náuseas, vómitos y hemorragia digestiva. El dolor retrosternal y referido a la región dorsal suele indicar invasión mediastínica. Las complicaciones tardías se deben a la invasión de órganos vecinos o a la presencia de metástasis, que suelen afectar a los

Tabla 6-1 Estadificación TNM del cáncer de esófago

**T: tumor primario**

Tx: no puede ser evaluado

T0: no evidencia de tumor primario

Tis: displasia de alto grado (neoplasia epitelial no invasiva)

T1: tumor invade la lámina propia, *muscularis mucosae* o submucosaT1a: tumor invade la lámina propia o *muscularis mucosae*

T1b: tumor invade la submucosa

T2: tumor invade *muscularis* propia

T3: tumor invade adventicia

T4: tumor invade estructuras adyacentes

T4a: tumor resecable que invade pleura, pericardio o diafragma

T4b: tumor irreseccable que invade otras estructuras adyacentes como la aorta, cuerpo vertebral, tráquea, etc.

**N: ganglios linfáticos regionales**

Nx: no pueden ser evaluados

N0: no metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1: metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales

N2: metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales

N3: metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

**M: metástasis a distancia**

M0: no metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

**G: grado histológico**

Gx: no puede ser evaluado

G1: bien diferenciado

G2: moderadamente diferenciado

G3: pobremente diferenciado

G4: indiferenciado

**Estadios para el carcinoma escamoso de esófago**

Estadio	T	N	M	Grado	Localización tumoral
0	Tis (DAG)	N0	M0	1, x	Cualquier
IA	T1	N0	M0	1, x	Cualquier
IB	T1	N0	M0	2, 3	Cualquier
	T2-3	N0	M0	1, x	Bajo, x
IIA	T2-3	N0	M0	1, x	Alto, medio
	T2-3	N0	M0	2, 3	Bajo, x
IIB	T2-3	N0	M0	02-mar	Alto, medio
	T1-2	N1	M0	Cualquier	Cualquier
IIIA	T1-2	N2	M0	Cualquier	Cualquier
	T3	N1	M0	Cualquier	Cualquier
	T4a	N0	M0	Cualquier	Cualquier
IIIB	T3	N2	M0	Cualquier	Cualquier
IIIC	T4a	N1-2	M0	Cualquier	Cualquier
	T4b	Cualquier	M0	Cualquier	Cualquier
IV	Cualquier	N3	M0	Cualquier	Cualquier
	Cualquier	Cualquier	M1	Cualquier	Cualquier

DAG: displasia de alto grado.

ganglios linfáticos, los pulmones y el hígado. Una de las complicaciones más importante es la fístula esofagotraqueal, que produce tos, dolor torácico, disnea, hemoptisis y neumonía por aspiración. Suele ser una complicación tardía y poco frecuente (4-5% de los casos), que comporta un mal pronóstico a corto plazo.

**DIAGNÓSTICO (fig. 6-1)**

La secuencia diagnóstica pasa primero por la identificación del tumor esofágico para, posteriormente, tipificar su naturaleza y plantear el diagnóstico diferencial. Una vez establecido el diagnóstico, en los tumores malignos debe efectuarse un estudio de extensión o estadificación que determinará el pronóstico (tabla 6-1 y fig. 6-2) y, en consecuencia, la planificación terapéutica.

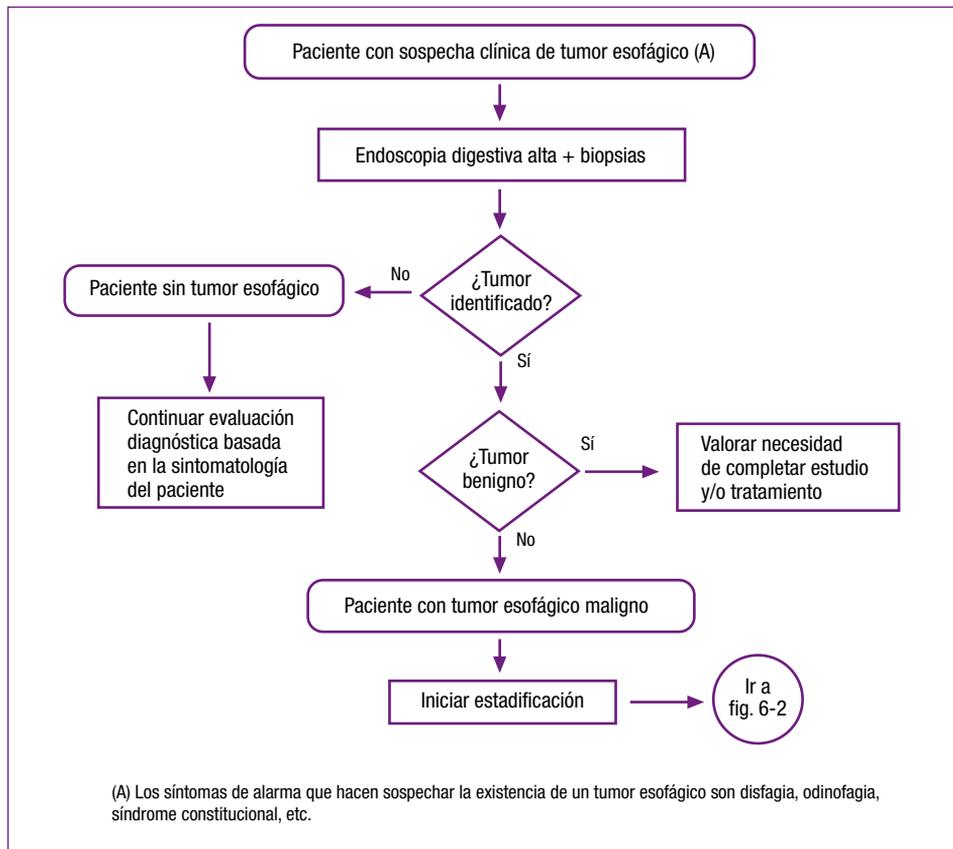
El diagnóstico inicial se establece habitualmente mediante una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias para estudio anatomopatológico. La radiología con bario puede sugerir la presencia de un tumor esofágico aunque no permite distinguir entre tumores benignos y malignos. Esta última exploración es especialmente útil para valorar la extensión en los tumores estenosantes y para identificar fístulas, perforaciones y abscesos.

Habitualmente, el estudio de extensión del cáncer de esófago comienza con la realización de una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal. Esta exploración tiene un valor limitado en la estadificación locorregional, con una precisión diagnóstica que varía entre el 50 y el 90%, pero es muy útil en la detección de metástasis a distancia, con una sensibilidad y especificidad del 53 y el 91%, respectivamente. Su precisión diagnóstica es menor en las metástasis de pequeño tamaño, sobre todo en las peritoneales.

En ausencia de metástasis, la siguiente exploración que se debe realizar es la ultrasonografía endoscópica (USE), la cual permite una estadificación locorregional más precisa: fundamental para seleccionar a los pacientes candidatos a cirugía. La USE permite la

**Estadios para el adenocarcinoma de esófago y la unión esofagogástrica**

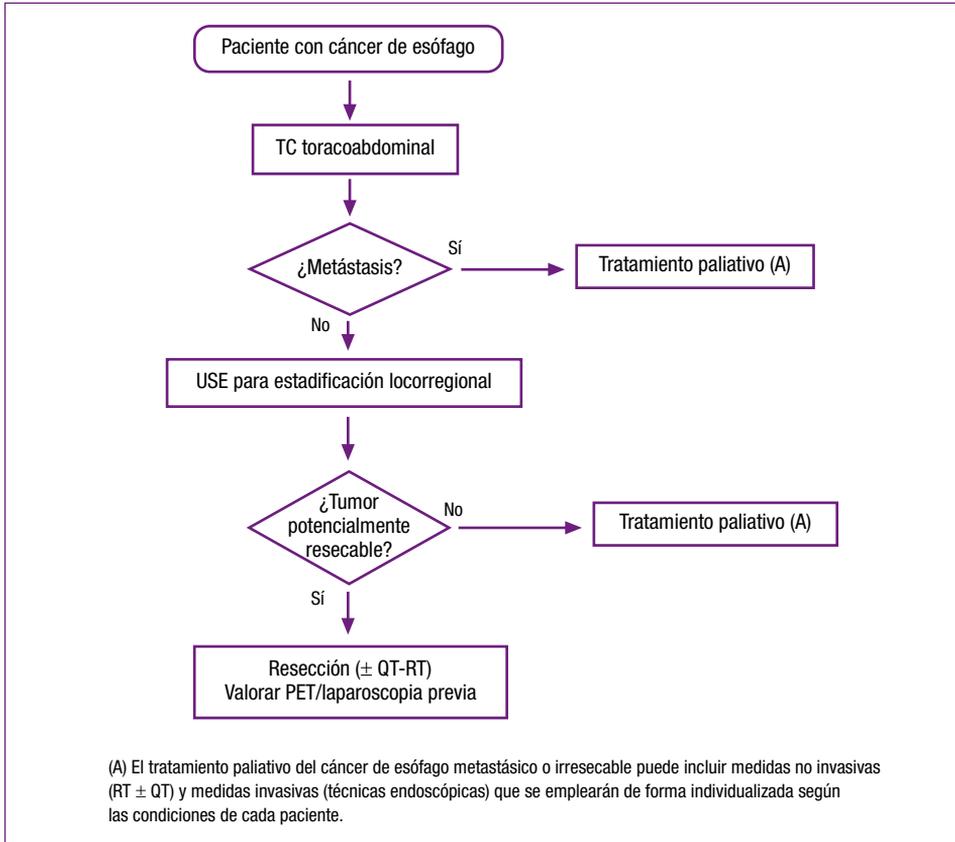
Estadio	T	N	M	Grado
0	Tis (DAG)	N0	M0	1, x
IA	T1	N0	M0	1-2, x
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2, x
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	Cualquier
	T1-2	N1	M0	Cualquier
IIIA	T1-2	N2	M0	Cualquier
	T3	N1	M0	Cualquier
	T4a	N0	M0	Cualquier
IIIB	T3	N2	M0	Cualquier
IIIC	T4a	N1-2	M0	Cualquier
	T4b	Cualquier	M0	Cualquier
	Cualquier	N3	M0	Cualquier
IV	Cualquier	Cualquier	M1	Cualquier



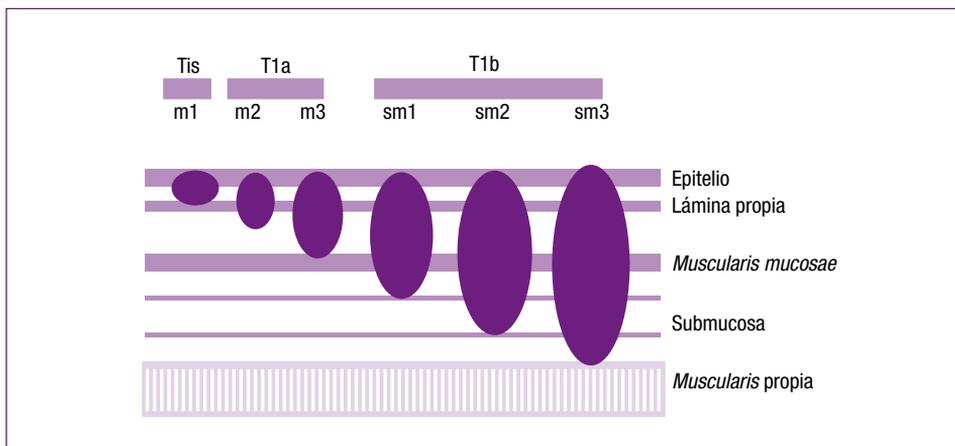
**Figura 6-1.** Algoritmo diagnóstico de los tumores esofágicos. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; TBC: tuberculosis.

visualización de la pared esofágica como una estructura de 5 capas concéntricas, con una excelente correlación con la estructura histológica. La precisión diagnóstica para la estadificación T y N es del 85 y del 73% respectivamente: muy superior a la obtenida por TC. Para conseguir explorar los tumores estenosantes conviene utilizar una sonda de ecoendoscopia introducida sobre una guía o realizar una dilatación esofágica previa. En el caso de cánceres precoces superficiales, se pueden utilizar minisondas con transductores de 20 MHz que permiten distinguir 9 capas y así diferenciar los tumores que tan sólo afectan a la mucosa (T1m) de los que afectan a la submucosa superficial (T1sm) (fig. 6-3). Sin embargo, para tener un buen rendimiento con este sistema es necesaria una gran experiencia por lo que cada vez más se utiliza la resección mucosa (mucosectomía) como técnica intermedia para conseguir el estudio de extensión de estos tumores superficiales. Finalmente, la utilización de la punción guiada por USE permite obtener material citológico para comprobar la posible afectación ganglionar o la invasión de estructuras vecinas.

La tomografía por emisión de positrones (PET) tiene una precisión diagnóstica baja para la estadificación locorregional, particularmente para la evaluación de adenopatías, donde la sensibilidad y especificidad alcanza el 57 y el 85% respectivamente, pero es muy sensible para detectar enfermedad metastásica. En la actualidad hay pocos datos disponibles



**Figura 6-2.** Algoritmo de la estadificación del cáncer de esófago. TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica; QT-RT: quimiorradioterapia; PET: tomografía por emisión de positrones.



**Figura 6-3.** Subclasificación de la profundidad de las capas en los cánceres de esófago precoces. De Westerterp et al, *Virchows Arch.* 2005;446:497-504.

acerca de la utilidad del método conjunto PET/TC en el cáncer de esófago, pudiendo ser de especial utilidad en la reestadificación de los pacientes tras el tratamiento neoadyuvante.

La broncoscopia con toma de biopsias y citología puede ser de utilidad en los pacientes con tumores localmente avanzados no metastásicos localizados en o por encima de la carina, puesto que permite valorar la compresión o la invasión traqueobronquial por la neoplasia esofágica. Este dato es indispensable para aplicar radioterapia o terapia fotodinámica, ya que la afectación tumoral del bronquio izquierdo impide aplicar estos tratamientos por el riesgo de inducir fístulas.

La laparoscopia preoperatoria permite detectar implantes tumorales (fundamentalmente hepáticos y peritoneales) sobre todo en pacientes con cáncer de esófago distal o de la unión esofagogástrica, que desestimarían el tratamiento quirúrgico.

## 64 PRONÓSTICO

La mitad de los pacientes diagnosticados de cáncer de esófago presentan metástasis a distancia o tumores irreseccables en el momento del diagnóstico. De los pacientes candidatos a cirugía, sólo un 13-20% presenta un estadio I, mientras que el 40-54% presenta un estadio III. La supervivencia global de esta neoplasia es pobre, siendo a los 5 años del 50-80% en los estadios I, y del 10-15% en los estadios III. Los pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV) presentan una supervivencia media menor a un año. Además del estadio tumoral, un análisis multivariado sugiere que una pérdida del 10% de la masa corporal, la presencia de disfagia, los tumores grandes, la edad avanzada, y la presencia de micrometástasis linfáticas (detectadas por inmunohistoquímica) son factores predictores independientes de mal pronóstico.

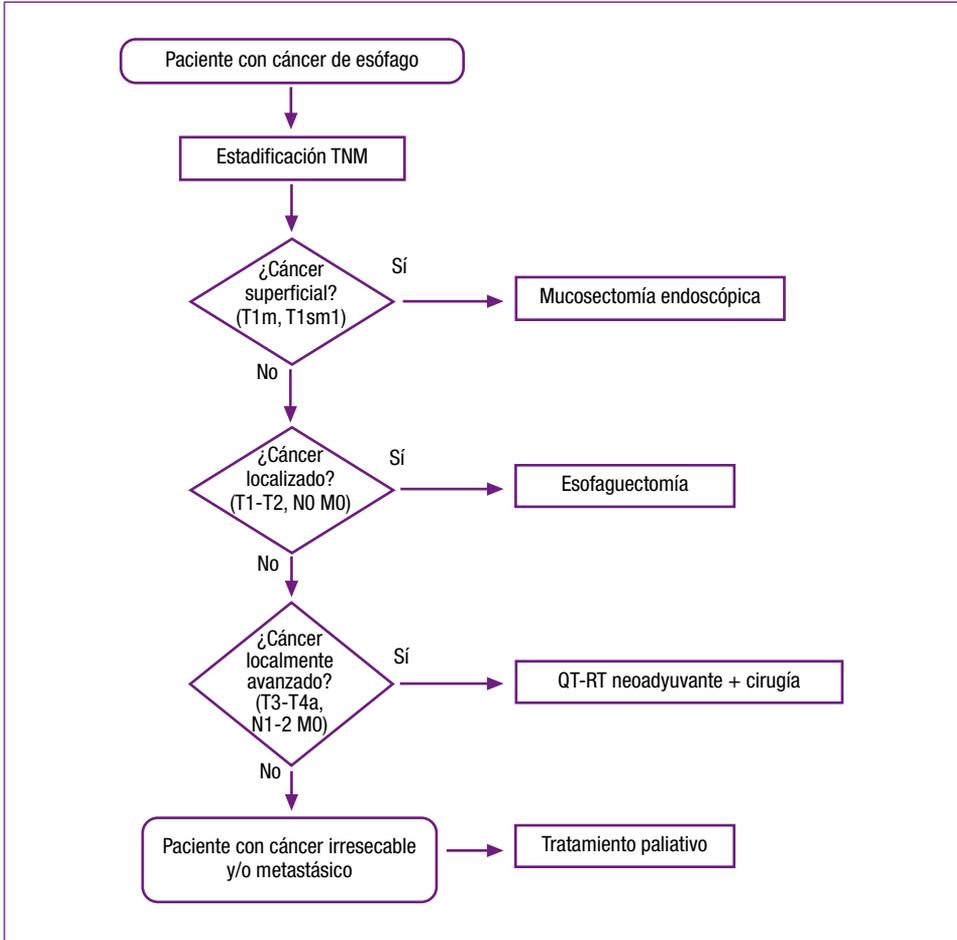
## TRATAMIENTO (fig. 6-4)

El único tratamiento potencialmente curativo es la resección tumoral, habitualmente quirúrgica, pero su complejidad y su alta morbimortalidad limitan su indicación a pacientes en estadios precoces, con enfermedad localizada en el esófago. La mayoría de los pacientes presentarán una enfermedad avanzada y serán subsidiarios de tratamiento paliativo con quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), así como otras medidas encaminadas a aliviar la disfagia. El tratamiento paliativo también está indicado en pacientes con tumores esofágicos considerados reseccables pero en los que el estado general y/o cardiorrespiratorio del paciente no permite la cirugía.

Así, los tumores superficiales (T1-T2 N0 M0) son subsidiarios de tratamiento quirúrgico. Por el contrario, los tumores localmente avanzados, es decir aquellos que afectan a la adventicia (T3), superan la pared del esófago (T4) o presentan adenopatías locorregionales, son candidatos a terapia neoadyuvante (QT-RT) con el objetivo de reducir el tamaño tumoral y, posteriormente, intentar una cirugía radical.

### Tratamiento con intención curativa

El único tratamiento con intención curativa es aquel en el que se consigue la resección tumoral. En la mayoría de los casos se realiza mediante esofagectomía. En los últimos años se han desarrollado, con buenos resultados, técnicas endoscópicas (mucosectomía y terapia fotodinámica) para el tratamiento de tumores de esófago superficiales.



**Figura 6-4.** Tratamiento del cáncer de esófago. QT-RT: quimiorradioterapia.

### Cirugía

Un 30-40% de los pacientes con cáncer de esófago tiene una enfermedad potencialmente resecable en el momento del diagnóstico. La técnica quirúrgica habitual es la esofaguectomía y la reconstrucción mediante interposición gástrica o de un asa intestinal (yeyunal o colónica). Esta intervención puede realizarse por vía transtorácica derecha o transhiatal. El abordaje transtorácico derecho combina laparotomía y toracotomía derecha, y desemboca en una anastomosis esofagogástrica situada en el tórax superior (técnica de Ivor-Lewis) o en la zona cervical (técnica de 3 campos). Esta técnica permite una mejor visualización y disección de los ganglios linfáticos locorregionales pero se asocia a una mayor tasa de complicaciones cardiopulmonares y a dificultades en caso de dehiscencia de sutura. El abordaje transhiatal emplea la laparotomía con disección por arrancamiento del esófago torácico y desemboca en una anastomosis situada en la zona cervical. Con independencia del abordaje, la esofaguectomía es una intervención técnicamente difícil y asociada a una elevada morbilidad que es menor cuando se realiza en centros con experiencia, en

los que se efectúa un mayor volumen de intervenciones. Estudios recientes multicéntricos y aleatorizados demuestran una tasa de reseccabilidad del 59%; de complicaciones perioperatorias (cardiopulmonares, infecciones y dehiscencia de sutura) de hasta un 40%, y una mortalidad intraoperatoria del 4-10%. No existe consenso acerca de la extensión de la linfadenectomía.

### *Tratamiento neoadyuvante*

Consiste en la realización de QT y/o RT previa a la resección quirúrgica. La RT aislada (de 2.000 a 4.000 cGy) no mejora la supervivencia y los estudios que han evaluado la QT neoadyuvante (epirrunicina, cisplatino y fluorouracilo) presentan resultados contradictorios, con datos especialmente favorables para el adenocarcinoma. Por el contrario, se han obtenido mejores resultados con la combinación de QT-RT y, a pesar de la falta de evidencia científica definitiva sobre el beneficio real en términos de supervivencia, se ha generalizado su uso y su indicación principal es para pacientes con cánceres de esófago en estadios IIb y III, en especial si se trata de un adenocarcinoma. Este tratamiento combinado logra disminuir el tamaño tumoral y mejorar el estadio prequirúrgico, resultando en una mayor tasa de resecciones completas.

66

### *Técnicas endoscópicas*

La resección endoscópica (mucosectomía) es una opción de tratamiento potencialmente curativa para tumores de esófago superficiales intramucosos que no sobrepasan la muscular propia, así como una alternativa a la cirugía en los tumores que penetran hasta el tercio superior de la submucosa. La mucosectomía consiste en la extirpación endoscópica de áreas más o menos extensas de la mucosa, y se puede hacer con diferentes técnicas. Actualmente, la técnica más empleada es la mucosectomía con bandas elásticas que consiste en succinar la mucosa, colocar una banda elástica y resecar el pseudopólipo generado con un asa de polipectomía. Se trata de un método técnicamente fácil de realizar que permite resecar en un sólo fragmento lesiones < 15 mm. Puede ser curativa si la lesión está totalmente incluida en la zona extirpada y afecta a la mucosa o a la submucosa superficial. En el caso del adenocarcinoma asociado al esófago de Barrett, la resección endoscópica del tumor se debe asociar a una erradicación completa del resto del epitelio metaplásico. Esta erradicación se puede hacer con varios métodos, siendo la radiofrecuencia con el sistema HALO la técnica más novedosa, de fácil aplicación y con resultados prometedores.

### *Tratamiento paliativo*

El tratamiento paliativo está indicado en el cáncer de esófago irresecable y/o metastásico. Pretende mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante el control de la enfermedad local, el alivio de la disfagia y el dolor, y la prevención de la hemorragia. Para el tratamiento paliativo pueden utilizarse técnicas invasivas o no, siendo lo más óptimo la integración de diferentes modalidades terapéuticas de manera secuencial o combinada.

### *Técnicas paliativas no invasivas*

La RT aislada ha demostrado ser una alternativa de tratamiento válido en pacientes con carcinoma escamoso de esófago no candidatos a cirugía. Una revisión de series no controla-

das de pacientes tratados con RT (dosis total de 2.000 a 6.800 Gy) demostró que presentaban una supervivencia a los 5 años similar a la que hubiesen presentando con el tratamiento quirúrgico. La principal ventaja de la RT es que evita los riesgos quirúrgicos. Sin embargo, esta estrategia no es eficaz para reducir los síntomas (disfagia y odinofagia) y se asocia a la aparición de complicaciones locales graves, como las fístulas esofagotraqueales.

La asociación de QT a la RT es actualmente el tratamiento no quirúrgico estándar para pacientes con cáncer de esófago no reseccable. Sus resultados son mejores que los de la RT aislada: consigue paliar la disfagia de manera sostenida en la mayoría de los pacientes, y logra mejorar la supervivencia en el 25%.

Por último, aunque se utiliza con frecuencia, la QT-RT tras la cirugía en pacientes con márgenes de resección afectados no ha demostrado de manera fehaciente su efecto beneficioso.

### Técnicas paliativas invasivas

Las técnicas endoscópicas pretenden mejorar la calidad de vida al aliviar la disfagia —sin modificar la supervivencia ya que ésta depende del estado general del paciente—, las enfermedades asociadas y las complicaciones que condicionan el crecimiento del tumor. Incluyen diferentes modalidades como dilatación, termo y electrocoagulación, inyección de sustancias, ablación con láser y colocación de prótesis esofágicas. En general están indicadas en pacientes sintomáticos no candidatos a QT-RT, en aquellos que no la toleran o en los que presentan síntomas recurrentes a pesar de dicho tratamiento.

La colocación de prótesis esofágicas es la técnica más empleada y con mejores resultados. Se emplean para paliar la disfagia en caso de tumores estenosantes, así como para el tratamiento de las fístulas traqueoesofágicas (habitualmente asociado a prótesis traqueales). Se utilizan prótesis metálicas autoexpandibles que pueden estar o no recubiertas. Las recubiertas muestran la ventaja de presentar un menor riesgo de migración; dificultan el crecimiento tumoral hacia su interior y facilitan el cierre de las fístulas traqueoesofágicas. Las complicaciones a medio o largo plazo son la aspiración traqueobronquial, la migración y la obstrucción. La frecuencia con que se producen estas complicaciones es baja (4-6%). Su uso está limitado en tumores cardiales y en los situados muy cerca del esfínter esofágico superior. En los primeros comporta una elevada tasa de migración al estómago mientras que, en los segundos, las prótesis condicionan molestias y riesgo de aspiración traqueobronquial. En estos casos debe considerarse la utilización de técnicas paliativas alternativas.

La dilatación de estenosis malignas es fácil de realizar, pero debe repetirse con frecuencia y conlleva un riesgo de perforación (mayor en pacientes en tratamiento con RT).

Existen diferentes modalidades endoscópicas que destruyen el tejido tumoral, aumentando el calibre de la luz esofágica, lo que alivia la disfagia. La inyección de alcohol u otras sustancias es poco eficaz, y los fenómenos inflamatorios asociados suelen producir dolor y complicaciones como mediastinitis, fístulas traqueoesofágicas y perforación esofágica. La destrucción térmica puede obtenerse con sondas de termocoagulación, aunque los resultados son lentos. La electrocoagulación mono o multipolar tiene el mismo inconveniente que la termocoagulación y se utiliza poco. La electrocoagulación monopolar sin contacto a través de argón ionizado (*argon beam*) puede ser útil, pero no hay estudios que demuestren su eficacia. El láser Nd-YAG permite la repermeabilización de la luz esofágica obstruida por tumores extensos, aunque exige experiencia, disponer del utillaje adecuado y efectuar sesiones repetidas. Comporta complicaciones en el 2-6% de los pacientes, las cuales dependen de la longitud del tumor. La terapia fotodinámica es una alternativa y su

eficacia es similar a la del laser Nd-YAG, con menos sesiones, aunque si se utilizan hematóporfirinas tiene el inconveniente de que la sensibilización de la piel se prolongue durante 4-5 semanas.

Una nueva opción de paliación mínimamente invasiva es la inyección intratumoral de geles que contienen agentes quimioterápicos.

La braquiterapia permite el tratamiento de un área localizada del esófago con altas dosis de radiación y con poca afectación de las estructuras adyacentes. Administrada de manera aislada, proporciona paliación de la disfagia a largo plazo y puede asociarse a la RT externa.

## PROFILAXIS Y DIAGNÓSTICO PRECOZ

68

### Carcinoma escamoso

La moderación en la ingesta de alcohol y el abandono del tabaco son los 2 aspectos más importantes en la prevención del carcinoma escamoso de esófago. Realizar una dieta rica en frutas y verduras, así como disminuir la ingesta de productos precocinados salados y contaminados por carcinógenos nitrosaminados y toxinas microbianas o fúngicas logra reducir a la mitad la prevalencia del cáncer de esófago.

La baja incidencia de este tumor, la ausencia de síntomas precoces y la rareza de sus formas hereditarias hacen que no sea factible llevar a cabo estrategias de cribado poblacional, aunque sí en sujetos pertenecientes a grupos de mayor riesgo. Éste es el caso de pacientes con tilosis palmoplantar, estenosis esofágicas secundarias a cáusticos de más de 40 años de evolución, acalasia esofágica de larga evolución, o anemia de Fanconi. En el caso de los pacientes con tumores aerodigestivos asociados al consumo de alcohol y tabaco se aconseja realizar una esofagoscopia para descartar lesiones neoplásicas esofágicas sincrónicas.

### Adenocarcinoma

Dado que el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago es el esófago de Barrett, se aconseja la vigilancia endoscópica periódica con el objetivo de detectar este tumor en estadios iniciales. Una estrategia que podría ser coste-eficaz en la prevención de esta neoplasia sería la realización de una endoscopia digestiva alta en pacientes mayores de 50 años con síntomas de reflujo gastroesofágico como cribado del esófago de Barrett.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La cirugía (esofagectomía) es el tratamiento de elección en los tumores esofágicos T1 y T2 en pacientes sin riesgo quirúrgico	1c	A
La cirugía realizada en centros con experiencia y alto volumen de intervenciones ofrece mejores resultados y menor morbimortalidad	1b	A

La modalidad de tratamiento estándar en el cáncer de esófago estadio IIA, IIB y III es la combinación de quimiorradioterapia neoadyuvante seguida, si es posible, de cirugía	2b	B
Aunque el tipo, dosis, combinación y esquema de fármacos más adecuado no está bien establecido, la quimioterapia con varios fármacos parece ofrecer mejores resultados que la utilización aislada de cisplatino	2b	B
La mucosectomía endoscópica es una opción válida de tratamiento potencialmente curativo en tumores esofágicos intramucosos y una alternativa a la cirugía en tumores que afectan al tercio superior de la submucosa	3b	B
La quimiorradioterapia es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de esófago irreseccable	3b	B
La radioterapia aislada ha mostrado ser una alternativa de tratamiento válida en pacientes con cáncer de esófago no candidatos a cirugía	3b	B
Para pacientes con cáncer de esófago irreseccable y/o metastásico que no toleran la quimiorradioterapia o en los que se estima una esperanza de vida corta, se aconseja la utilización de medidas para paliación de la disfagia (tratamiento endoscópico o braquiterapia)	1c	A
Las prótesis esofágicas metálicas autoexpandibles son el tratamiento de elección para paliar la disfagia debida a estenosis esofágica por cáncer de esófago, sin respuesta previa a quimiorradioterapia	1c	A
No existe evidencia de que la paliación con fotoablación con láser (Nd-YAG) sea una alternativa adecuada a las prótesis esofágicas	4	C
La paliación del cáncer de esófago con técnicas mínimamente invasivas, con la excepción de las prótesis esofágicas, la braquiterapia y la fotoablación con láser, sólo se ha utilizado en series aisladas con resultados poco reproducibles	5	D
Existe alguna evidencia de la eficacia de la terapia fotodinámica en tumores esofágicos superficiales (< 2 cm de grosor) en casos aislados con elevado riesgo quirúrgico	4	C
En la paliación de la disfagia, la braquiterapia muestra una eficacia similar a la de las prótesis esofágicas recubiertas y una ligera mejoría en relación con la supervivencia	3b	B
Se aconseja, como medida de prevención primaria del cáncer escamoso de esófago, la moderación del consumo de bebidas alcohólicas y evitar el tabaco	2c	B
La realización de una dieta rica en frutas y verduras, con bajo contenido en comidas precocinadas saladas o contaminadas por carcinógenos nitrosaminados y toxinas microbianas o fúngicas logra reducir a la mitad la prevalencia del cáncer de esófago	2c	B
La profilaxis del adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett contempla la vigilancia endoscópica periódica con toma de biopsias seriadas	2c	B

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7ª ed. Nueva York: Springer; 2010; p. 103.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2241-52.
- Hirota WK, Zucherman MJ, Adler DG, et al; Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:570-80.
- Shaheen NJ. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2005;128:1554-66.
- Wang KK, Wongkeesong M, Buttar NS. American Gastroenterological Association technical review on the role of gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;128:1471-505.

70

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- El motivo por el que la incidencia de adenocarcinoma de esófago ha ido aumentando de manera progresiva en la última década sigue siendo desconocido.
- Sería importante conocer cuáles son los grupos de riesgo de cáncer de esófago para poder implementar estrategias óptimas de prevención y tratamiento.
- La quimioprevención podría ser una excelente opción en pacientes con bajo riesgo de cáncer de esófago.
- La ablación endoscópica de la mucosa metaplásica podría ser una excelente opción terapéutica en el grupo de pacientes con alto riesgo de adenocarcinoma de esófago.
- Se requieren estudios para evaluar de forma definitiva la utilidad de la endoscopia como alternativa terapéutica a la cirugía en los cánceres de esófago precoces.
- El papel de la quimiorradioterapia neoadyuvante o como alternativa a la cirugía en los cánceres localmente avanzados no está bien establecido.

Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas



# Sección II

## Estómago



# Dispepsia funcional

J. Alcedo González y A. Pérez Aísa

## CONCEPTOS GENERALES

La dispepsia se ha definido como el dolor, la molestia o la incomodidad localizados en la parte central del hemiabdomen superior que habitualmente, aunque no siempre, están relacionados con la ingesta. En los términos molestia e incomodidad se integran síntomas como la saciedad precoz, la pesadez posprandial y la sensación urente epigástrica. Con frecuencia estos síntomas se acompañan de otros menos específicos como la hinchazón abdominal, las náuseas y los vómitos y la eructación excesiva, e incluso se admite que existe un elevado porcentaje de solapamiento sintomático con otros trastornos digestivos como el estreñimiento, el síndrome de intestino irritable (SII) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Sin embargo la pirosis, cuando se presenta como síntoma predominante, se considera hoy excluida del concepto de dispepsia y es definitoria de la ERGE. También se excluyen la molestia o el dolor localizados en hipocondrios, y los que afectan a hemiabdomen inferior, o de forma difusa a todo el abdomen, especialmente si se relacionan con la defecación, en cuyo caso están más próximos al SII. Por último, una correcta anamnesis y una exploración física básica deben descartar algunas situaciones no consideradas dentro del espectro etiológico de la dispepsia en las que la clínica no procede del tracto digestivo superior y puede vincularse a patología torácica o de la pared abdominal.

Los síntomas de dispepsia afectan al 20-40% de la población occidental, si bien sólo la mitad de las personas que los padecen llega a solicitar ayuda médica por este concepto. Una mayor frecuencia de consulta se ha asociado a la existencia de una posición socioeconómica baja, a una mayor gravedad de los síntomas y a la infección por *Helicobacter pylori*. En la mayor parte de los estudios no se han encontrado diferencias epidemiológicas en función del sexo. En las últimas décadas su prevalencia se ha mantenido estable, a pesar del declive en la tasa de infección por *H. pylori* y de la menor frecuencia de úlcera péptica gastroduodenal observada en las series de endoscopias.

La clínica dispéptica suele ser persistente o recurrente y capaz de deteriorar la calidad de vida relacionada con la salud, en ambas dimensiones, física y mental. El deterioro es más acusado si el paciente asocia síntomas de otros trastornos digestivos, siendo el SII y la ERGE las entidades que con mayor frecuencia acompañan a la dispepsia (37 y 30% de los casos, respectivamente).

## CLASIFICACIÓN Y ETIOPATOGENIA

Para un enfoque práctico, la nomenclatura utilizada establece una clasificación inicial según se haya estudiado o no la causa de la dispepsia. Así, se diferencia entre los casos

Tabla 7-1 Clínica de alarma en dispepsia

Edad superior a 55 años
Pérdida de peso significativa no intencionada
Vómitos recurrentes
Disfagia
Signos de sangrado digestivo: anemia, hematemesis o melenas
Presencia de masa abdominal palpable

74

que aún no han sido sometidos a los exámenes pertinentes (dispepsia no investigada) y aquellos en los sí se ha realizado esta evaluación, incluyendo una endoscopia digestiva alta (dispepsia investigada). Entre los primeros, a pesar de la escasa capacidad que posee la valoración clínica aislada para predecir la existencia de malignidad o lesión mucosa relevante (valor predictivo positivo del 5-20%), se sigue considerando adecuado discriminar al subgrupo de pacientes que muestren signos o síntomas de alarma (tabla 7-1) ya que para su manejo sólo cabrá aplicar la estrategia de endoscopia precoz.

En los casos de dispepsia investigada, la ausencia de lesiones estructurales y el cumplimiento de una serie de criterios clínicos establecidos por consenso por el grupo de expertos de Roma, determinará el diagnóstico de dispepsia funcional. Ambas condiciones están presentes en el 60% de los pacientes que consultan por esta clínica. Como se detallará más adelante en el apartado “Criterios diagnósticos”, según el patrón clínico que predomine, será posible además establecer una nueva división en 2 categorías: síndrome de dolor epigástrico y síndrome de distrés posprandial. Y aunque en ocasiones el tipo sindrómico podría guardar relación con el mecanismo etiopatogénico implicado (tabla 7-2), por el momento la distinción no se considera suficiente para introducir diferencias en su manejo clínico.

La dispepsia en general puede ser causada por múltiples enfermedades esofágicas y gastroentéricas (pépticas, neoformativas, inflamatorias, infiltrativas benignas, infecciosas, malabsortivas y motoras), pero también por patologías biliopancreáticas, hepáticas, vasculares, endocrinometabólicas y sistémicas, y por el consumo de numerosos fármacos. Además hasta el 19% de los pacientes con dispepsia, especialmente aquellos con predominio del patrón clínico de dolor epigástrico, en ausencia de pirosis presentan una pH-metría esofágica patológica o incluso esofagitis. En estos casos es controvertido discernir si la ERGE es por sí sola la responsable de la sintomatología, incluso existiendo una buena respuesta clínica al uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP). En la dispepsia funcional se han implicado numerosos mecanismos fisiopatológicos que se resumen en la tabla 7-2, y se ha descrito su asociación con algunos polimorfismos genéticos.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico actual de dispepsia funcional precisa del cumplimiento de los criterios de Roma III, que la definen por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas:

1. *Síndrome de distrés posprandial*: pesadez que provoca molestia tras una comida normal y/o saciedad precoz que impide finalizar una comida normal, cumpliendo:

**Tabla 7-2 Mecanismos fisiopatológicos implicados en la dispepsia funcional y su asociación sintomática más frecuente**

Mecanismo fisiopatológico	Síntoma asociado
Infección por <i>H. pylori</i>	Dolor epigástrico
Hipersensibilidad a la distensión gástrica	Dolor epigástrico Eructación excesiva Pérdida de peso
Acomodación fúndica disminuida	Saciedad precoz Pérdida de peso
Vaciamiento gástrico retardado	Pesadez posprandial Saciedad precoz Hinchazón y náuseas
Contractilidad fásica proximal persistente	Hinchazón
Trastorno en el ritmo eléctrico gástrico	No comunicado
Trastorno nervioso autónomo	No comunicado
Hipersensibilidad duodenal a ácido o lípidos	Náuseas y dolor
Dismotilidad intestinal	No comunicado
Factores psicosociales	No comunicado
Infiltración eosinófila	No comunicado
Postinfeccioso (inflamación, permeabilidad de la barrera epitelial, hipersensibilidad visceral)	No comunicado

- Debe ocurrir varias veces por semana.
- Puede asociar hinchazón abdominal en la parte superior del abdomen, náuseas posprandiales o eructos excesivos.

2. *Síndrome de dolor epigástrico*: dolor o sensación urente (ardor) localizada en epigastrio (no retrosternal), que cumple:

- Intensidad al menos moderada y un mínimo de una vez por semana.
- Presentación intermitente.
- No se generaliza ni se localiza en otra zona del abdomen o el tórax.
- No mejora con la emisión de heces o gases.
- No cumple criterios diagnósticos para los trastornos funcionales de la vesícula biliar o del esfínter de Oddi.
- Suele aparecer o mejorar tras la ingesta, pero puede ocurrir en ayunas.

Estos síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes de establecer el diagnóstico y deben haber estado presentes durante los 3 meses previos a éste. Además se precisa excluir anomalías estructurales que puedan justificar la sintomatología. Para este fin es obligada la realización de una endoscopia digestiva alta. Se considera que el diagnóstico puede ser confirmado si la prueba no detecta lesiones mucosas capaces de explicar la clínica. En la práctica, hasta un 26% de los pacientes cumplen los criterios de ambos síndromes (dolor epigástrico y distrés posprandial), y hasta un 40% de ellos no pueden ser clasificados definitivamente en una de las 2 categorías.

Por otro lado, existen cada vez más evidencias de que muchos de los síntomas de la esfera de los trastornos funcionales digestivos pueden ser causados por procesos patológicos relacionados con la malabsorción y con procesos infecciosos o alérgicos. En este sentido, la implantación de las medidas recomendadas por el Ministerio de Sanidad en el año 2008, y recogidas en el “Protocolo de Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca”, plantea una revisión en las indicaciones de endoscopia en los pacientes con dispepsia que cumplan un determinado perfil clínico (véase el Capítulo 23) y/o serológico (anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana) y muestren datos de predisposición genética (positividad de los haplotipos HLA DQ2 o DQ8). En estas situaciones se propone adoptar la estrategia de endoscopia precoz con biopsia duodenal rutinaria y el examen de las muestras mediante técnicas específicas de inmunotinción. Un incremento en el número de diagnósticos de organicidad derivados de la aplicación de este protocolo podría modificar la relación entre coste y eficacia de las estrategias de manejo aplicadas hasta el momento.

76

### TRATAMIENTO

La amplia gama de mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis de la clínica dispéptica condiciona en gran medida la ausencia de tratamientos eficaces en todos los escenarios. Hasta la fecha, el objetivo básico de las terapias frente a la dispepsia funcional ha sido ayudar al paciente a aceptar, disminuir y convivir con sus síntomas, renunciando a obtener la curación definitiva en la mayor parte de los casos. En esta línea, los expertos siguen considerando que la mejor aproximación a un paciente con dispepsia es aquella en la que se incluya una exhaustiva explicación sobre la patología, verificar la ausencia de enfermedades orgánicas graves, confirmar que los síntomas no son “imaginarios”, y evaluar y manejar los factores psicosociales que se aglutinan en cada caso.

#### Medidas higiénico-dietéticas

No hay estudios de intervención que evalúen si los cambios dietéticos mejoran los síntomas en este subgrupo de pacientes. Parece razonable recomendar medidas saludables generales: eliminar el tabaco, restringir en lo máximo el consumo de alcohol, reducir la ingesta de grasas y las bebidas con gas. Los fármacos que pueden contribuir a la exacerbación de síntomas como los AINE se deben sustituir o suspender si es posible.

#### Tratamiento farmacológico

Una de las limitaciones a todos los estudios de intervención farmacológica es su corta duración considerando que sus supuestos beneficios se establecen en relación con una patología de evolución crónica. También dificulta su interpretación el hecho de la naturaleza heterogénea de la entidad y la frecuente inclusión de pacientes con síntomas de ERGE. Considerando estas premisas se expone a continuación un resumen de la evidencia disponible.

#### Antisecretores

Existen dos metanálisis recientes que establecen que los IBP son más efectivos que el placebo para reducir síntomas, sobre todo en pacientes con síntomas de dolor epigástrico y que asocien algún componente de reflujo gastroesofágico, pero el beneficio no se mantiene en pacientes en los que predominan síntomas de tipo distrés posprandial o clasificados

como dispepsia no específica. Estos mismos datos se confirman en extensos estudios controlados con placebo. Por otro lado, en relación con los antagonistas  $H_2$ , un metanálisis que incluye 8 estudios con un total de 1.125 pacientes indica que el uso de estos fármacos se asocia a una disminución de síntomas del 30%; aunque estos datos se han cuestionado y otros ensayos diseñados con mayor calidad reducen la eficacia de estos fármacos. Una reciente revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane concluye que los IBP son más efectivos que los antagonistas- $H_2$  y los antiácidos en el tratamiento de la dispepsia no investigada, pero estos resultados no han sido confirmados para la dispepsia funcional.

### Erradicación de *H. pylori*

Numerosos trabajos han evaluado el beneficio de la erradicación de *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional y no investigada, e incluso en población general, siendo los resultados controvertidos; si el análisis se realiza en conjunto se sugiere un cierto beneficio. En un metanálisis reciente se revisan los resultados de 21 estudios controlados y se establece que se debe tratar a 14 pacientes dispépticos para conseguir la curación de uno de ellos. Entidades de prestigio como la American Gastroenterological Association y el American College of Gastroenterology establecen en sus guías clínicas la recomendación de erradicar *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional por su beneficio a corto plazo (número de pacientes necesarios para tratar: alrededor de 17) y un teórico beneficio a largo plazo para la prevención del cáncer gástrico.

77

### Agentes procinéticos

En el subgrupo de pacientes en los que predominan los síntomas que guardan aparente relación con una disfunción en la motilidad gastrointestinal (tabla 7-2) estos fármacos podrían ejercer su efecto mejorando el vaciamiento gástrico. Se usan metoclopramida, domperidona, levosulpirida y cinitaprida aunque con resultados poco convincentes. En un metanálisis clásico que incluyó 12 estudios se comunicaba que el uso de procinéticos se asociaba a un 50% de reducción de síntomas en comparación con placebo. Sin embargo datos más recientes que incluyen un número mayor de estudios fijan este grado de mejoría en un 30% y, además, establecen el período de inicio terapéutico en un rango de 2-6 semanas para una enfermedad, como se ha dicho, crónica o al menos recurrente. Los mejores resultados se han comunicado con cisaprida (con restricciones para su prescripción tras haberse comunicado su asociación con la aparición de trastornos graves del ritmo cardíaco) (*odds ratio* [OR]: 2,9; intervalo de confianza [IC]: 1,5-5,8) y domperidona (OR: 7,0; IC del 95%: 3,6-16), existiendo sobre ambos 17 ensayos controlados con placebo. El uso de metoclopramida a largo plazo se asocia a múltiples efectos secundarios, especialmente sobre el sistema nervioso central. Los fármacos que causan relajación del fundus gástrico postingesta (tegaserod, sumatriptán, liberadores de óxido nítrico, etc.) podrían aliviar la saciedad precoz pero este dato no está suficientemente contrastado.

### Antinociceptivos

Al disminuir la sensibilidad visceral, los antidepressivos tricíclicos a dosis bajas, los inhibidores de la recaptación de la serotonina a dosis estándar, la clonidina, la trimebutina, y los antagonistas de la colecistoquinina podrían representar algún papel en el manejo de pacientes con dispepsia pero su eficacia no está bien establecida y no hay evidencia suficiente para su recomendación sistemática. Sí consiguen mejoría en síntomas y patologías

funcionales extradigestivas asociadas como el insomnio y la fibromialgia. Algunos autores proponen su indicación cuando hayan fracasado otras alternativas (antisecretores, procinéticos, etc.) y en estos casos un ensayo terapéutico podría comenzar con amitriptilina o desipramina (10-25 mg en dosis nocturna); si hay respuesta en unas semanas (se precisan al menos 4 semanas para evaluar los resultados), se puede continuar el tratamiento durante varios meses y una vez obtenida la remisión sintomática plantear su suspensión, ya que en muchos casos el beneficio persiste tras su retirada.

Existen algunos fármacos como itoprida (antagonista de la dopamina con actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa), octreótido (antagonista del receptor de la serotonina), fedotozina (agonista opiáceo del receptor kappa) que se están evaluando para el manejo de trastornos funcionales digestivos como la dispepsia y el SII pero cuyos resultados necesitan de mayor trayectoria.

78

### Otras alternativas

El tratamiento psicológico con diferentes abordajes (terapia conductual, hipnoterapia, o psicoterapia cognitiva) mejora a pacientes seleccionados en los que es posible identificar factores psicosociales intercurrentes. En términos generales, su eficacia no ha sido determinada.

Desde las medicinas llamadas alternativas también se ha realizado una revisión sistemática de los posibles beneficios de productos de herboristería, productos naturales, acupuntura y homeopatía sugiriendo un posible beneficio del aceite de *peppermint* y el STW5 (una preparación europea con múltiples hierbas que incluye *peppermint* y *caraway*, también denominada Iberogast®), aunque la calidad de esta evidencia se puede considerar baja.

### Conclusiones

Por último, el enfoque terapéutico de la dispepsia, una entidad fisiopatológicamente heterogénea y con marcada tendencia a la cronicidad, puede variar según qué síntomas predominan en cada caso e incluso si éstos se modifican con el paso del tiempo en un mismo paciente, y por eso el tratamiento debe individualizarse y adaptarse a la evolución clínica. Es también clave aportar al paciente una información aclaratoria y tranquilizadora acerca de los síntomas que presenta.

#### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
Modificar hábitos higiénico-dietéticos (abstención de tabaco y alcohol) y retirar AINE	2c	B
Los antisecretores han demostrado una eficacia superior a la del placebo en el alivio sintomático	1a	A
Utilizar durante 4-8 semanas IBP será eficaz sobre todo si los síntomas son dolor epigástrico y/o pirosis	2b	B

Erradicar <i>H. pylori</i> considerando algunas características especiales de los pacientes (antecedentes familiares) y la respuesta a otras terapias o factores psicológicos	2b	B
No hay evidencia suficiente como para mostrar diferencias en el alivio sintomático entre antisecretores y procinéticos	2b	B
Utilizar antidepresivos si fracasa el enfoque con IBP y se asocian otros síntomas (insomnio, etc.)	2c	B

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Camilleri M. Functional dyspepsia: mechanisms of symptom generation and appropriate management of patients. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:649-64.
- Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. WITHDRAWN: Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD001961.
- Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:304-10.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. *Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca.* Enero 2008 [consulta 18-9-2009]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD002096.
- Soo S, Forman D, Delaney BC, Moayyedi P. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1817-22.
- Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD002301.
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006; 130:1466-79.
- Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2324-37.
- Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:178-85.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Recientes publicaciones comunican asociación entre la presencia de alteraciones histológicas duodenales (aumento de la linfocitosis intraepitelial y de los eosinófilos) en pacientes con diagnóstico de dispepsia que cumple criterios de funcionalidad.
- Existe un subgrupo de pacientes con dispepsia que, en ausencia de pirosis, presentan pH-metría patológica y/o esofagitis. Se discute si en estos casos la causa es la ERGE.
- La evidencia en relación con la erradicación de *H. pylori* en dispepsia funcional sugiere que la estrategia *test and treat* es discretamente coste-beneficiosa. El beneficio podría aumentar si el seguimiento fuera a más largo plazo (datos que ya se empiezan a sugerir).
- Sobre el uso de procinéticos no existen evidencias científicas suficientes que permitan ampliar u optimizar su indicación en los pacientes con dispepsia funcional.





# Gastroparesia, náuseas, vómitos, hipo y bezoar

A. Balboa Rodríguez y M. Bixquert Jiménez

## INTRODUCCIÓN

81

La inclusión de distintos trastornos como la gastroparesia, las náuseas, los vómitos, el hipo y los bezoares en este Capítulo es debida a que todos estos trastornos tienen en común una alteración de la motilidad gastroduodenal. Dado que la fisiopatología y el tratamiento de cada uno de estos trastornos es diferente, se comentarán por separado.

## GASTROPARESIA

### Definición

La gastroparesia es un síndrome definido por un retraso en el vaciamiento gástrico esencialmente de sólidos, sin evidencia de obstrucción mecánica. Este término debe limitarse a aquellos pacientes con síntomas indicativos y con alteraciones del vaciamiento o de la motilidad gastrointestinal demostrables mediante exploraciones complementarias.

La clínica de la gastroparesia puede variar desde formas leves, en las que el paciente refiere síntomas dispépticos, como saciedad precoz, plenitud posprandial o náuseas, hasta formas graves con retención gástrica que se manifiesta como vómitos de repetición, incluso con importante compromiso nutricional.

### Etiología

La etiología de la gastroparesia es muy variada, tal como queda reflejado en la tabla 8-1, y en muchos casos no se puede demostrar ninguna causa, etiquetándose de “idiopática”. La frecuencia relativa de las etiologías más frecuentes está reflejada como porcentaje en la tabla 8-1.

### Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de gastroparesia se establecerá al demostrar una alteración en la función motora gastroduodenal que condicione un vaciamiento gástrico enlentecido, en ausencia de una obstrucción mecánica al paso del contenido gástrico. Así, en aquellos pacientes con síntomas graves e incapacitantes, o que no respondan al tratamiento médico inicial, estará indicado el estudio diagnóstico. La función motora gastroduodenal se puede

Tabla 8-1 Causas de gastroparesia

**Idiopática (28%)****Posquirúrgica (14%)****Alteraciones intrínsecas de la motilidad intestinal:**

- Miopatías y neuropatías familiares intestinales
- Distrofia miotónica
- Amiloidosis
- Conectivopatías (esclerodermia, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Ehlers-Danlos) (4%)
- Síndromes paraneoplásicos
- Seudobstrucción crónica intestinal (4%)

**Alteraciones de la inervación extrínseca intestinal:**

- Infecciones (*Clostridium botulinum*, *Tripanosoma cruzi*, herpes zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus Norwalk, virus Hawaii) (8%)
- Enfermedades degenerativas del sistema nervioso autónomo (síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Shy-Drager)

**Alteraciones del sistema nervioso central:**

- Lesión de la médula espinal
- Enfermedad de Parkinson (10%)
- Lesiones intracraneales
- Estrés
- Trastornos psicógenos

**Alteraciones endocrinas y metabólicas:**

- Diabetes mellitus (29%)
- Hipotiroidismo
- Hipoparatiroidismo

**Embarazo****Yatrogenia:**

- Agonistas adrenérgicos
- Agonistas dopaminérgicos D<sub>2</sub>
- Antagonistas colinérgicos
- Antidepresivos tricíclicos

82

evaluar midiendo directamente su capacidad contráctil mediante manometría gastrointestinal, o cuantificando su resultado, es decir, el vaciamiento gástrico mediante radioisótopos, marcadores radiopacos, ultrasonografía, resonancia magnética, mediante test del aliento o, más recientemente, mediante telemetría por cápsula ingerida. Una alteración significativa en alguna de estas exploraciones puede permitir, en pacientes con clínica indicativa, el diagnóstico de gastroparesia.

### Manometría gastrointestinal

La manometría gastrointestinal permite medir los cambios presivos de la luz intestinal mediante catéteres perfundidos o sensores intraluminales. Se obtiene así una valoración cualitativa que permite discernir entre alteraciones de tipo miopático (se observarán ondas de menor amplitud de la normal, aunque con una correcta coordinación entre ellas), y alteraciones de tipo neuropático (las ondas pueden tener amplitud normal, aunque no se observa una coordinación motora entre las distintas áreas).

### *Estudio del vaciamiento gástrico mediante radioisótopos*

La medición del vaciamiento gástrico mediante radioisótopos permite valorar de una forma sencilla, precisa y no invasiva el vaciamiento gástrico tanto de líquidos como de sólidos. Ésta es una técnica que puede ser muy útil cuando se sospecha una alteración grave de la motilidad del estómago, y actualmente es considerada como la técnica diagnóstica de referencia en el estudio del vaciamiento gástrico.

### *Estudio del vaciamiento gástrico mediante marcadores radiopacos*

También se puede estudiar el vaciamiento gástrico administrando un número determinado de marcadores radiopacos. Esta técnica presenta la ventaja de ser de fácil realización y muy accesible, aunque presenta el inconveniente de medir el paso de una sustancia no fisiológica, como es un marcador sólido no digerible, a través del píloro. Pese a ello, se pueden obtener resultados muy fiables.

### *Estudio del vaciamiento gástrico mediante ultrasonografía*

El vaciamiento gástrico se puede evaluar mediante ultrasonografía. Esta técnica tiene la ventaja de no ser invasiva, no irradiar y de estar disponible en la mayoría de centros. Como inconveniente más importante es que valora el vaciamiento de líquidos, ya que los resultados no son buenos con sólidos.

### *Estudio del vaciamiento gástrico mediante resonancia magnética*

Las imágenes de resonancia magnética utilizando gadolinio como marcador permiten una valoración precisa del vaciamiento gástrico de semisólidos. Permite calcular incluso la velocidad de las ondas de propagación antrales, que obviamente estará significativamente reducida en pacientes con gastroparesia. La limitación de esta técnica viene condicionada por el precio y la falta de disponibilidad en muchos centros.

### *Estudio del vaciamiento gástrico mediante test del aliento*

El test del aliento se puede utilizar para la medición de la evacuación gástrica utilizando el isótopo no radiactivo  $^{13}\text{C}$  unido a comidas sólidas. Para ello se suele utilizar un triglicérido de cadena media, el octanato, que se marca con el mencionado isótopo. Después de una ingesta, el octanato- $^{13}\text{C}$  se absorbe en el intestino delgado y se metaboliza a  $^{13}\text{CO}_2$ , que es eliminado a través de los pulmones en el aire espirado. La cantidad de  $^{13}\text{CO}_2$  eliminado depende de la tasa de vaciamiento gástrico de sólidos, por lo que de esta forma se obtiene una forma indirecta de medir la evacuación gástrica.

### *Estudio del vaciamiento gástrico mediante telemetría por cápsula ingerida*

La cápsula de telemetría (SmartPill®) permite medir variaciones de pH, presión y temperatura mediante transmisores inalámbricos. El tiempo en que la cápsula abandona el estómago viene dado por un súbito aumento del pH en el momento en que la cápsula entra en el duodeno. La correlación con los estudios realizados con radioisótopos es buena (82% de sensibilidad y 83% de especificidad), sin embargo su limitación principal es el coste de la exploración.

## Tratamiento

El tratamiento de la gastroparesia dependerá de su gravedad. Así, en pacientes graves, con un cuadro agudo, con distensión gástrica, será importante aliviar esta situación mediante la colocación de una sonda nasogástrica con aspiración que descomprima el estómago. También es fundamental corregir los posibles desarreglos del equilibrio ácido-base y de los electrolitos. Una vez superada la fase aguda es preciso instaurar una serie de medidas terapéuticas, que se comentan a continuación.

### *Modificaciones en la dieta*

Las medidas dietéticas pueden ser de ayuda en algunos pacientes con gastroparesia sintomática. Es recomendable que la ingesta sea frecuente y en pequeñas cantidades, con bajo contenido en grasas y sin fibras no digeribles. Si estas medidas no son suficientes, está indicado añadir comidas homogeneizadas o líquidas suplementadas con vitaminas, así como la utilización de fármacos procinéticos. Únicamente es preciso utilizar la nutrición enteral a través de sonda yeyunal permanente en algunos pacientes con afectación grave. En casos excepcionales, cuando el estómago y el intestino delgado se hallan afectados por una dismotilidad grave, es necesaria la nutrición parenteral.

84

### *Fármacos procinéticos*

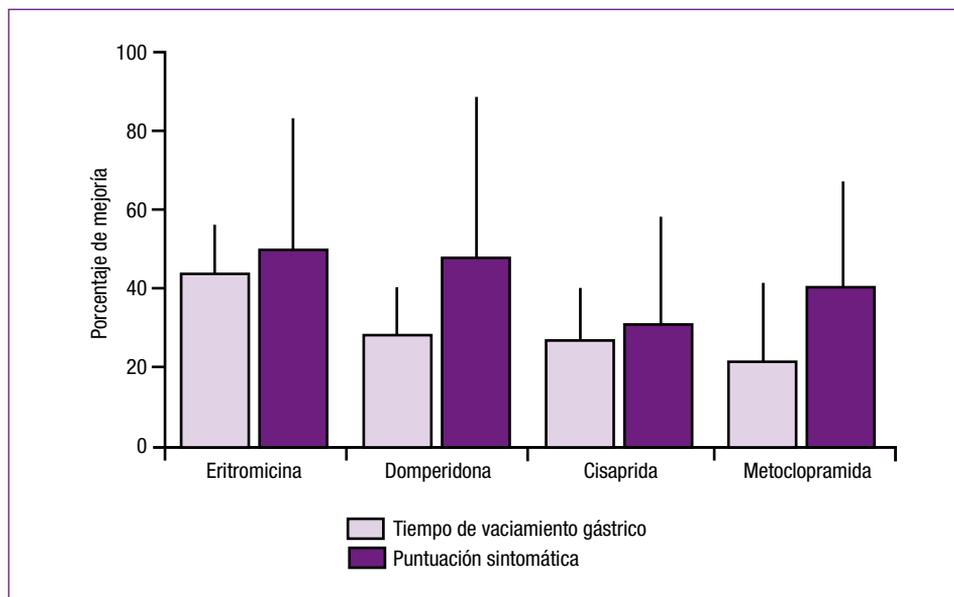
En muchos de los pacientes con gastroparesia, los procinéticos aceleran el vaciamiento gástrico y mejoran las náuseas, los vómitos y la sensación de repleción posprandial.

Metoclopramida fue el primer fármaco desarrollado como procinético y antiemético. Tiene una acción antidopaminérgica  $D_2$  y es también agonista de los receptores de la serotonina  $5-HT_4$ . La dosis recomendada es de 10-20 mg/8 h p.o., unos 20 min antes de las comidas. Se ha observado que en tratamientos realizados a largo plazo el efecto de este fármaco tiende a disminuir. Los efectos adversos más importantes son las reacciones de tipo distónico.

Domperidona tiene también una acción antidopaminérgica, aunque con la ventaja de que no atraviesa bien la barrera hematoencefálica, por lo que tiene muchos menos efectos indeseables a nivel central. Tras la administración crónica de domperidona se ha conseguido una mejoría de la disritmia gástrica que se correlaciona con una mejoría clínica, aunque sin acompañarse de cambios significativos en el vaciamiento gástrico, lo que sugiere la existencia de una disociación electromecánica. La dosis recomendada es de 10-20 mg/8 h p.o., unos 20 min antes de las comidas.

Cisaprida es un fármaco agonista de los receptores de la serotonina  $5-HT_4$ , y en menor medida, antagonista de los receptores de la serotonina  $5-HT_3$ . Su administración, tanto oral como intravenosa, mejora el vaciamiento gástrico de sólidos digeribles y no digeribles. La dosis recomendada es de 10-20 mg/8 h p.o., unos 20 min antes de las comidas. En la actualidad cisaprida se encuentra en programas de venta restringida en numerosos países, entre ellos el nuestro, por las alteraciones que produce en algunos pacientes en el ritmo cardíaco.

Eritromicina, un antibiótico de la familia de los macrólidos, se comporta como un potente agente gastrocinético, actuando como un agonista de los receptores de la motilina en la musculatura lisa intestinal. La administración intravenosa de eritromicina se sigue de una normalización en el vaciamiento gástrico tanto de sólidos como de líquidos, y cuando los pacientes son tratados con eritromicina oral el efecto beneficioso persiste, pero es mucho menor que tras la administración parenteral. La efectividad de la eritromicina en el



**Figura 8-1.** Comparación de la eficacia de los distintos procinéticos, en cuanto a mejoría del vaciamiento gástrico, y mejoría de la sintomatología. Los resultados están expresados en media  $\pm$  desviación estándar.

tratamiento prolongado de la gastroparesia es discutida, ya que parece acompañarse de una pérdida de eficacia progresiva, probablemente por un efecto de taquifilaxia. Por otra parte, eritromicina no está desprovista de efectos secundarios, tales como ototoxicidad en pacientes con insuficiencia renal o colitis pseudomembranosa, que en ocasiones obligan a interrumpir su administración. Otro hecho a considerar es que la utilización de este antibiótico como procinético comporta el riesgo de inducir resistencias bacterianas. La dosis recomendada intravenosa en los cuadros agudos es de 3 mg/kg cada 8 h. La dosis oral es de 250-500 mg cada 8 h, unos 20 min antes de cada comida.

En un estudio metanalítico que comparó la eficacia relativa de los distintos procinéticos, se recopilaron 36 ensayos terapéuticos publicados, con un total de 514 pacientes con gastroparesia. Los resultados obtenidos evidenciaron que eritromicina es el procinético más efectivo, tanto en mejorar el vaciamiento gástrico como en mejorar la sintomatología (fig. 8-1). En este estudio se observó también la falta de relación entre los cambios en el tiempo de vaciamiento gástrico y la mejoría de los síntomas con cualquiera de los fármacos estudiados.

### Otros tratamientos

Levosulpirida es otro agente procinético que puede ser útil en el control de los síntomas y que puede acelerar el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética, aunque su uso comercial está enfocado primordialmente al tratamiento de los trastornos funcionales digestivos, especialmente la dispepsia funcional.

Otros fármacos que han demostrado cierta eficacia y están en fase de investigación para esta indicación son los fármacos agonistas de los receptores de la motilina (azitromicina,

mitemcinal, atilomotina, ghrelina) o los fármacos antagonistas dopaminérgicos y agonistas serotoninérgicos (itoprida, mosaprida, renzaprida).

Recientemente se había propuesto para casos refractarios al tratamiento habitual la inyección endoscópica de toxina botulínica en el esfínter pilórico. La toxina botulínica reduce la liberación de acetilcolina de los nervios colinérgicos, produciendo una disminución de la resistencia al paso a través del píloro. Sin embargo, en una reciente revisión sistemática se concluye que no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la gastroparesia.

La estimulación eléctrica gástrica es otra nueva alternativa terapéutica para casos refractarios. Con la colocación de un marcapasos eléctrico gástrico se consigue acelerar tanto el vaciamiento gástrico como la sintomatología de pacientes con gastroparesia grave. En la actualidad se están realizando estudios con esta metodología que tratan de evaluar qué tipo de estimulación eléctrica es mejor y cuál es el lugar correcto de colocación del marcapasos. Es posible que, en un futuro no muy lejano, esta técnica tenga aplicabilidad en la práctica clínica, aunque por el momento es conveniente esperar los resultados de los estudios en marcha.

El tratamiento quirúrgico debe reservarse para aquellos casos con afectación muy grave que no responden a ninguna otra medida terapéutica, dado que los resultados de la cirugía son a menudo insatisfactorios. Antes de la decisión quirúrgica es absolutamente necesario realizar una adecuada valoración de la motilidad gástrica e intestinal.

86

## NÁUSEAS Y VÓMITOS

### Definición

El acto del vómito tiene tres componentes: náuseas, arcadas y vómito propiamente dicho. Las náuseas pueden ocurrir sin arcadas ni vómitos, y también pueden producirse arcadas sin vómitos.

La náusea es una sensación desagradable, de asco intenso a los alimentos, o de vómito inminente. Se asocia a disminución de la actividad motora gástrica, incremento del tono de la pared duodenal y reflujo de su contenido al estómago, lo que causa su distensión; también se acompaña de manifestaciones del sistema nervioso autónomo como hipersalivación, palidez, sudación, taquicardia y taquipnea.

La arcada consiste en movimientos respiratorios espasmódicos con la glotis cerrada. Durante ella, el antro gástrico se contrae mientras que el *fundus* y el *cardias* se relajan, permaneciendo la boca cerrada.

El vómito es la expulsión forzada del contenido gástrico por la boca, casi siempre precedido de náuseas. El mecanismo de producción es una secuencia coordinada de aumento súbito de la presión intrabdominal, debido al descenso de los diafragmas y la contracción intensa de la musculatura abdominal, junto con relajación esofágica, lo que permite el paso del material a través del esófago. La elevación refleja del paladar blando y el cierre de la glotis durante el vómito evitan que el material expulsado pase hacia la nasofaringe o las vías respiratorias.

### Etiología

Las causas de la náusea y los vómitos agudos son muy variadas y quedan reflejadas de forma esquemática en la tabla 8-2. La presencia o no de dolor abdominal permite perfilar mejor su etiología (tabla 8-3). En caso de ser crónicos el diagnóstico diferencial se establece mejor en relación con el momento de presentación diaria (tabla 8-4).

Tabla 8-2 Enfermedades que causan náuseas y vómitos agudos

**Origen no digestivo (lo primero a descartar):**

- Cinetosis, laberintitis, síndrome de Menière
- Embarazo, enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis
- Infecciones sistémicas agudas, sobre todo virales
- IAM, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, derrame pericárdico
- Cetoacidosis diabética, cetonemia por ayuno, crisis de enfermedad de Addison
- Uremia, pielonefritis aguda, nefrolitiasis, acidosis por insuficiencia renal
- Hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia, acidosis respiratoria
- Porfiria aguda
- Radioterapia abdominal o sistémica, antineoplásica
- Quimioterapia antineoplásica
- Fármacos:
  - AAS, AINE, salazopirina, clopidogrel
  - Opiáceos, cannabinoides
  - Digital, antiarrítmicos, nitratos y nitritos
  - Hipoglucemiantes, hipolipemiantes
  - Antibióticos (aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas)
  - Teofilinas
  - L-Dopa, rivastigmina
  - Sales de calcio y de hierro
  - Anovulatorios, estrógenos, terapia hormonal sustitutiva
- Anorexia nerviosa, causas psicógenas (asco, emoción intensa, ansiedad, trastorno pánico, síndrome depresivo)

**Origen digestivo:**

- Causas gastroduodenales:
  - Gastritis agudas (infecciosa, medicamentosa, urémica, cetósica, alcohólica, cáustica)
  - Enfermedad ulcerosa
- Causas intestinales:
  - Hernia crural, inguinal o umbilical, incarceradas
  - Enteritis aguda infecciosa, infestación intestinal (ascaridiasis, teniasis, etc.)
  - Enfermedad de Crohn yeyunoileal
  - Obstrucción intestinal benigna (bridas, adherencias) o maligna
- Causas hepatobiliares:
  - Hepatitis agudas
  - Cólico biliar, coledocolitiasis, colangiocarcinoma, colecistitis aguda, colangitis aguda, colangiocarcinoma
- Causas pancreáticas:
  - Pancreatitis aguda
  - Pancreatitis crónica
  - Cáncer pancreático
- Causas peritoneales (con frecuencia acompañados de hipo):
  - Peritonitis aguda infecciosa
  - Peritonitis colagenótica
  - Infección del líquido ascítico en el cirrótico
  - Carcinomatosis peritoneal

Tabla 8-3 Se perfila el diagnóstico diferencial de los vómitos agudos si se pregunta por la presencia de dolor abdominal

**Causas digestivas:**

- Enfermedad ulcerosa
- Pílorospasmo diabético
- Estenosis pilórica (benigna o maligna)
- Gastroenteritis infecciosa o eosinofílica
- Alergias e intolerancias alimentarias
- Apendicitis aguda
- Oclusión intestinal, benigna o maligna
- Peritonitis bacteriana espontánea y otras peritonitis infecciosas
- Colelitiasis; coledocolitiasis
- Pancreatitis aguda; adenocarcinoma pancreático

**Causas no digestivas:**

- Embarazo ectópico; embarazo extrauterino
- Torsión de quiste ovárico; adenocarcinoma de ovario
- Torsión testicular
- Cistitis, pielonefritis aguda

88

Tabla 8-4 Diagnóstico de los vómitos crónicos en relación con el momento de presentación

**Matinales:**

- Embarazo
- Alcoholismo crónico
- Uremia
- Enfermedad de Addison
- Tras gastrectomía

**Durante o inmediatamente después de las comidas:**

- Úlcera pilórica o pospilórica
- Estenosis yuxtapiórica maligna
- Alergia alimentaria
- Psicógenos: trastornos de la conducta alimentaria

**Tardíos, tras las comidas:**

- Estenosis pilórica benigna (fibrosa) o maligna
- Tras vagotomía
- Síndrome del asa aferente
- Gastroparesia esencial o diabética
- Síndrome de seudobstrucción intestinal crónica de tipo miopático

**Nocturnos:**

- Uremia, cetoacidosis diabética
- Enteropatía diabética compleja (neuropática, sobrecrecimiento bacteriano)
- Enteritis postirradiación abdominal
- Síndrome de Menière
- Lesión ocupante de espacio intracraneal, benigna (absceso) o maligna (tumor, primitivo o metastásico)

## Diagnóstico

El diagnóstico de los pacientes con náuseas y vómitos se basa en una correcta anamnesis y una completa exploración física. La historia clínica permitirá recoger datos claves, como la existencia de procesos patológicos subyacentes, alteraciones psiquiátricas o la ingesta de fármacos. La presencia de estasis gástrica (vómitos de alimentos ingeridos más de 12 h antes) o de vómitos abundantes (más de 1.500 ml/24 h) y el bazuqueo gástrico, nos orientarán hacia un trastorno orgánico más que funcional. El examen radiológico simple y baritado y la endoscopia pueden ser de ayuda cuando los vómitos son debidos a alteraciones estructurales gastrointestinales. Otras pruebas como la ecocardiografía, la tomografía computarizada craneal o abdominal y los tests de función laberíntica, de función autónoma, etc., dependerán de la sospecha diagnóstica inicial; también en algún caso será necesaria la valoración psiquiátrica. Si llegados a este punto no logramos el diagnóstico, se realizará el estudio de la función motora gastrointestinal.

Finalmente, en casos graves o prolongados, puede ser necesaria la enteroscopia o la laparotomía exploradora. Las indicaciones de la laparotomía serán: *a)* cuando no se pueda excluir la obstrucción mecánica distal del intestino delgado por las pruebas realizadas, y *b)* cuando después de realizar todas las exploraciones, no se identifique la causa del vómito persistente habiendo compromiso del estado nutricional, y se sospeche afectación intestinal neuromiopática.

## Tratamiento

El tratamiento de las náuseas y los vómitos dependerá inicialmente de la etiología de éstos. Si la vía oral es relativamente bien tolerada se mantendrá una dieta baja en grasa, líquida o semilíquida, escogiendo alimentos de consistencia blanda sin aroma y con sabor poco pronunciado. Se prepararán de forma sencilla (asados, plancha o cocidos), evitando las especias, el ajo y la cebolla, y se tomarán en pequeñas cantidades en número de 6-8 veces al día; se procurará no tomar agua o líquidos durante la comida, y después de haber cenado esperar 2-3 h a acostarse. No se deben cepillar los dientes antes de 1 h, al menos, de haber comido. En los casos graves habrá que restablecer además el equilibrio hidroelectrolítico por vía intravenosa. En los pacientes en los que habiendo o no una causa clara de los vómitos, no podamos evitarla, o los vómitos sean mantenidos, se pueden utilizar distintos agentes farmacológicos.

### *Antieméticos puros (efecto central)*

1. Antidopaminérgicos como clorpromazina (25 mg/3-6 h i.v.; 25-50 mg/4-6 h p.o.), o haloperidol (1-2 mg/2-4 h i.v.; 1-2 mg/4-6 h p.o.). Se usan en el vómito postoperatorio, posradioterapia y medicamentoso. Los efectos adversos más frecuentes son: sedación, distonía neuromuscular, galactorrea y disfunción hepática/colestasis.
2. Antidepresivos tricíclicos como imipramina (25 mg/8 h p.o.), nortriptilina (10 mg/8 h p.o.) y amitriptilina (10-25 mg/8 h p.o.; 20-30 mg/6-8 h i.v. o i.m.). Se emplean en los vómitos funcionales, reservándose para los casos moderados a graves si fallan los antidopaminérgicos. Sus efectos secundarios son: sedación, xerostomía, diplopía y estreñimiento.
3. Antagonistas 5HT<sub>3</sub> como ondansetrón (8 mg 30 min antes; 4-8 mg/8 h i.v. después) o tropisetron (5 mg i.v. en 100 ml de suero fisiológico antes de la quimioterapia; los 5 días siguientes 5 mg p.o. 1 h antes de la ingesta). Se indican en el vómito posqui-

mioterapia o posradioterapia, en el postoperatorio o relacionado con sida. Su empleo está indicado en casos agudos, no crónicos. Los efectos secundarios son: sedación, cefalea, vértigo y estreñimiento; raramente fiebre y artromialgias.

### Con efecto antiemético y procinético

1. Ortopramidas con efectos antagonistas 5HT<sub>3</sub> y agonistas parciales 5HT<sub>4</sub> como metoclopramida (10-20 mg/8 h p.o.; 2-3 mg/kg/4-6 h i.v.) o domperidona (10-20 mg/6-8 h p.o.) en vómitos agudos, vómitos posquimioterapia o radioterapia, vómitos posquirúrgicos y los inducidos por fármacos como digital u opiáceos. Metoclopramida puede causar sedación, distonía, disfunción sexual, amenorrea y galactorrea por hiperprolactinemia; domperidona no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero produce hiperprolactinemia, galactorrea, mastodinia y amenorrea. Están contraindicadas en enfermos con miocardiopatía o cardiopatía isquémica.
2. Levosulpirida, antagonista 5HT<sub>3</sub> y agonista 5HT<sub>4</sub>, enantiómero L de la sulpirida (25 mg/8 h p.o.), tiene las mismas indicaciones que los anteriores y además la gastroparesia. Sus principales efectos secundarios son los relacionados con hiperprolactinemia. No tiene contraindicaciones cardiovasculares.

### Procinéticos puros o predominantes

1. Agonistas muscarínicos como betanecol (10-25 mg/6 h p.o.) en el manejo de la gastroparesia. Puede causar diaforesis, hipersalivación, dolor abdominal, diarrea, polaquiuria. No disponible en España.
2. Agonistas de motilina como eritromicina parenteral (50-250 mg/6-8 h). Se emplea en el tratamiento de la gastroparesia y la seudobstrucción intestinal, pero tiene taquiflaxia.
3. Agonistas puros 5HT<sub>4</sub> como tegaserod o mosaprida, que se encuentran en investigación del tratamiento de la gastroparesia. No comercializados en Europa.

### Tratamientos especiales

1. Antihistamínicos H<sub>1</sub> como difenhidramina (25-50 mg/6 h p.o. o i.v.), para el vértigo posicional y la laberintitis. Puede inducir sedación, xerostomía, diplopía y retención urinaria en hombres, si hay prostatismo.
2. Derivados cannabinoides como dronabinol (5-10 mg/m<sup>2</sup>/3-4 h p.o.) o nabilona (2 mg/6-12 h p.o.), en el control del vómito posquimioterapia. Pueden causar ataxia, sedación, confusión, alucinaciones, hipotensión y taquicardia.
3. Benzodiazepinas como lorazepam (0,025 mg/kg/4-8 h i.v.; o 1-2 mg p.o. cada 8-12 h). Se emplea antes de la quimioterapia antineoplásica para disminuir las náuseas y los vómitos. Puede inducir somnolencia, ataxia, debilidad muscular; contraindicada en miastenia y glaucoma, pero puede emplearse en hepatópatas crónicos.
4. Agonistas de receptores 5HT<sub>1</sub> como sumatriptán en los vómitos cíclicos y los asociados con migraña (6 mg s.c. y repetir dosis en 12-24 h si no remite; p.o. 50-100 mg y repetir en 12-24 h). Pueden dar somnolencia, mareos, xerostomía, artromialgias y debilidad muscular. Contraindicada en embarazo.
5. Corticoides: metilprednisolona (250-500 mg/día i.v.) o dexametasona (10-20 mg/día i.v. o 4 mg/6-12 h p.o.). Se emplean para el control del vómito posquimioterapia, y en los inducidos por lesión ocupante de espacio intracerebral. Puede causar hipertensión, hipopotasemia, hiperglucemia, glaucoma y psicosis.

## HIPO

### Definición

El hipo es la contracción involuntaria y espasmódica de la musculatura diafragmática, seguida del cierre brusco de la glotis, lo que ocasiona un peculiar sonido, reflejo de la vibración de las cuerdas vocales cerradas. Se considera un equivalente parcial del vómito. Afecta a todas las edades. La mayoría de las veces el hipo es agudo, un fenómeno transitorio, desencadenado normalmente por distensión gástrica (comidas copiosas, ingesta muy rápida, abuso de líquidos, sobre todo bebidas carbónicas), ingesta de comidas muy picantes, muy calientes o muy frías, abuso de alcohol, y ciertos fármacos (véase más adelante), entre otros; en estos casos no suele requerir atención médica. Este hipo agudo suele ceder con múltiples y, en ocasiones, curiosos remedios.

El hipo crónico se define como aquel que dura más de 48 h, o cursa con crisis recidivantes de hipo. Sus causas pueden ser muy variadas, y será labor del médico intentar deducir cuál es la enfermedad subyacente causante del hipo. Entre las causas digestivas hay que destacar el reflujo gastroesofágico como uno de los trastornos más comúnmente asociados, como revelan los estudios con impedanciometría. En estos casos suele asociarse a eructos de tipo esofágico (repetitivos y poco voluminosos). Otras causas son: hernia hiatal gigante o paraesofágica, neoplasia esofágica o gástrica, circunstancias que causan dilatación gástrica, ascitis masiva y postoperatorio gastrointestinal, absceso hepático, así como neoplasias colónicas o pancreáticas y carcinomatosis peritoneal. Pero hay también causas no digestivas: a) irritación frénica (neumonía medial, tumores mediastínicos, neumomediastino, síndrome de Boerhaave e infarto agudo de miocardio de cara inferior); b) compresión diafragmática (derrame pleural, neumonía basal, absceso subfrénico); c) enfermedades metabólicas (uremia, hipoglucemia, hiponatremia, cetoacidosis diabética) y alcoholismo crónico; d) hipertensión intracraneal, benigna (infección del sistema nervioso central [SNC] por VIH, herpes zóster o coccidioidomycosis, meningitis, encefalitis, accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral, hidrocefalia), o maligna (tumor cerebral, primitivo o metastásico), y e) ciertos fármacos: barbitúricos, diazepam, antidepresivos, digital, alfa-metil-dopa, antibióticos (amoxicilina, trimetoprima/sulfametoxazol, azitromicina), corticosteroides, AINE, cisplatino y ciclofosfamida.

El diagnóstico diferencial del hipo persistente se basa en una sencilla pregunta: ¿sucede sólo en vigilia? o ¿se produce tanto de día como de noche? En el primer caso el hipo es probablemente funcional y tiene que ver con aerofagia o con enfermedad por reflujo gastroesofágico. En el segundo caso se debe a causas toxicometabólicas, alcoholismo crónico, tumores esofagogástricos, afectación pleural, mediastínica o diafragmática, o lesiones intracraneales. Si se trata de un niño y se descarta todo lo anterior, debe sospecharse la existencia de un cuerpo extraño en el oído.

### Tratamiento

El tratamiento farmacológico del hipo crónico no siempre es eficaz, por lo que se han probado numerosos agentes terapéuticos y combinaciones entre ellos, a los que se suele añadir algún antisecretor para controlar el posible efecto causal del reflujo gastroesofágico asociado. Los fármacos que han demostrado mayor eficacia son:

1. Clorpromazina: en caso de necesidad puede administrarse por vía intravenosa (25- 50 mg) inicialmente y después por vía oral (50-60 mg cada 6 h). Es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento del hipo crónico.

2. Haloperidol: otro neuroléptico que logra también el control del hipo en muchas ocasiones, se utiliza a dosis de 2 mg i.m. y posteriormente 5-10 mg cada 6 h p.o.
3. Procinéticos: como metoclopramida o domperidona, a las dosis ya comentadas con anterioridad.
4. Baclofeno: análogo del ácido gammaminobutírico del que recientemente se han publicado numerosos ensayos terapéuticos (a dosis de 10-50 mg cada 6 h p.o.), en los que su eficacia ha quedado demostrada, de tal forma que, para algunos autores, éste sería actualmente el tratamiento de elección.
5. Gabapentina: a dosis de 900-1.200 mg/día p.o., cuando fracasan las otras medidas terapéuticas.

El listado de otros fármacos empleados en el control del hipo es extenso, aunque el poco número de pacientes tratados hace que no se pueda generalizar ni recomendar su uso.

92

## BEZOAR

### Definición

Los bezoares son concreciones gástricas formadas por diversas sustancias, de forma que dependiendo de su composición se pueden denominar: fitobezoar (fibras vegetales), tricobezoar (pelos) o farmacobezoar (medicamentos).

Las manifestaciones clínicas comunes a los bezoares son de dolor epigástrico, plenitud posprandial, náuseas y vómitos, en algunos casos asociados a pérdida importante de peso. Pueden manifestarse por alguna de sus complicaciones, tales como formación de úlceras gástricas prepilóricas por decúbito, hemorragia digestiva, obstrucción intestinal, y, en algunos casos, perforación gástrica.

### Fitobezoar

El fitobezoar es una concreción de fibras vegetales. Su aspecto y dureza dependerán de la composición de éste y del tiempo de evolución que lleve. El factor predisponente principal para la formación del fitobezoar es la existencia de gastroparesia, que generalmente suele ser posquirúrgica, aunque también puede darse en pacientes con gastroparesia diabética, secundaria a hipotiroidismo, o incluso en pacientes consumidores de fármacos que inhiban la motilidad gastrointestinal, como los opiáceos.

El tratamiento de los fitobezoares puede ser médico, endoscópico y, en algunos casos, quirúrgico. El tratamiento médico se puede realizar con enzimas como la papaína o la celulasa, con las que se obtienen unos buenos resultados en más del 85% de los casos. Entre estos dos agentes farmacológicos, la celulasa logra mejores resultados terapéuticos, sin efectos adversos, mientras que con la papaína se han descrito úlcera gástrica, perforación esofágica e hipernatremia. Un tratamiento que ha demostrado ser eficaz es el uso de refrescos de cola, tanto en forma de lavados con sonda nasogástrica como por ingesta de abundante cantidad de ellos. Incluso ha demostrado que se favorece la disolución de grandes fitobezoares mediante inyección de la cola en la masa del bezoar.

El tratamiento médico puede ser insuficiente si el fitobezoar tiene un gran tamaño, por lo que se han ideado múltiples técnicas endoscópicas para fragmentar y extraer los bezoares, llegando a utilizarse lazos, pinzas, o agua a presión, para lograr este objetivo. Una vez fragmentado, es importante extraer los fragmentos mayores de 1 cm de diámetro, para evitar que puedan ocasionar con posterioridad una oclusión intestinal.

Finalmente, en algunos casos de fitobezoares muy grandes o duros, no queda más remedio que recurrir a la cirugía, extrayéndose el bezoar por gastrotomía.

No hay que olvidar que una vez extraído el fitobezoar, el paciente debe recibir tratamiento procinético e intentar evitar comidas con mucha fibra no digerible, con el fin de evitar la formación de un nuevo fitobezoar.

### Tricobezoar

El tricobezoar es una concreción gástrica formada por pelos, que se observa en pacientes con alteraciones psiquiátricas (tricofagia). En estos casos no tiene por qué haber gastroparesia asociada. En algunas ocasiones el tricobezoar es de tal tamaño que ocupa todo el estómago y llega a prolongarse por el intestino delgado, llegando incluso al colon, y ocasiona cuadros de oclusión intestinal (síndrome de Rapunzel). El tratamiento del tricobezoar es básicamente endoscópico y, en la mayoría de casos, quirúrgico, extrayéndose mediante gastrotomía una masa oscura y fétida.

93

### Farmacobezoar

Recientemente se han publicado casos de bezoares formados por medicamentos como sucralfato, preparaciones a base de psilio, geles de hidróxido de aluminio, goma guar, entre otros. En este caso también suele existir previamente gastroparesia, o la concurrencia de otros factores, como la deshidratación, o el uso de fármacos anticolinérgicos u opiáceos. El tratamiento será nuevamente la extracción endoscópica, que en la mayoría de casos será suficiente. Al igual que con el fitobezoar, es aconsejable corregir la gastroparesia con procinéticos.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
Los procinéticos, como metoclopramida, domperidona o eritromicina son eficaces en el tratamiento a corto plazo de la gastroparesia	1a	A
Los procinéticos, como metoclopramida, domperidona o eritromicina son eficaces en el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos	1a	A
Los antagonistas selectivos de los receptores 5-HT <sub>3</sub> como ondansetrón, dolasetrón, granisetrón o tropisetrón, son efectivos en el tratamiento de los vómitos inducidos por la quimioterapia, la radioterapia o los vómitos postoperatorios	1a	A
Los corticosteroides son útiles como tratamiento coadyuvante en los vómitos por citostáticos y en la prevención de la náusea y el vómito postoperatorios	1b	A
Los fármacos derivados de la marihuana son eficaces en el control de los vómitos inducidos por quimioterapia	1b	A

Baclofeno es eficaz en el control del hipo crónico	1b	A
La celulasa es eficaz en la disolución de los fitobezoares	4	C
Las bebidas de cola son eficaces en la disolución de los fitobezoares	4	C

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bai Y, Xu MJ, Yang X, et al. A systematic review on intrapyloric botulinum toxin injection for gastroparesis. *Digestion*. 2010;81:27-34.
- Bonilla F, Mirete J, Cuesta A, Sillero C, Gonzalez M. Treatment of gastric phytobezoars with cellulase. *Rev Esp Enferm Dig*. 1999;91:809-14.
- Hasler WL. Náusea, vómito e indigestión. *Principios de Medicina Interna de Harrison*. 17ª ed. en español. México: McGraw-Hill; 2009. pp. 240-3.
- Hopman WP, Van Kauwen MC, Smout AJ. Does (supra)gastric belching trigger recurrent hiccups? *World J Gastroenterol*. 2010;16:1795-9.
- Koch KL. Nausea and vomiting. En Wolfe MM, editores. *Therapy of Digestive Disorders*. 2ª ed. Filadelfia: Saunders-Elsevier; 2006. pp. 1003-16.
- Launois S, Bizec JL, Whitelaw WA, Cabane J, Derenne JP. Hiccup in adults: an overview. *Eur Respir J*. 1993;6:563-75.
- Lee BJ, Park JJ, Chun HJ, et al. How good is cola for dissolution of gastric phytobezoars? *World J Gastroenterol*. 2009;15:2265-9.
- Malagelada JR, Malagelada C. Náuseas y vómitos. En: Sleisenger y Fordtran, editores. *Enfermedades Digestivas*. 8ª ed. en español. Madrid: Elsevier-Saunders; 2008. pp. 143-157.
- Marinella MA. Diagnosis and management of hiccups in the patient with advanced cancer. *J Support Oncol*. 2009;7:122-7.
- Martinez C, Villamil I. Hipo (singultus): revisión de 24 casos. *Rev Med Chile*. 2007;135:1132-8.
- Mearin F, Malagelada JR. Exploración de la motilidad gastroduodenal. En: Vilardell F, Rodés J, Malagelada JR, Pajares JM, Pérez A, Moreno E, Puig J, editores. *Enfermedades digestivas*. 2ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica S.A. 1998; pp. 513-8.
- Mearin F, Rodrigo L, Perez-Mota A, et al. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:301-8.
- Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127:1592-622.
- Rodríguez M, Caunedo A, Herrerías JM. Náuseas, vómitos e indigestión. En: Rodes J, Guardia J, editores. *Medicina Interna*. 2ª ed., Barcelona: Masson; 2004. pp. 130-8.
- Serra J, Malagelada J-R. Trastornos motores del estómago. En: Vilardell F, Rodés J, Malagelada J-R, Pajares JM, Pérez A, Moreno E, Puig J, editores. *Enfermedades digestivas*. 2ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica S.A. 1998. pp. 519-526.
- Walker-Renard P. Update on the medicinal management of phytobezoars. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:1663-6.
- Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: Current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol*. 2009;15:25-37.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- En el tratamiento a largo plazo de la gastroparesia todavía seguimos dependiendo de fármacos como cisaprida, que, pese a su gran eficacia en estos casos, no podemos emplear por sus efectos cardiovasculares. Los nuevos fármacos todavía han de demostrar eficacia y seguridad.
- Faltan estudios prospectivos acerca de las causas del hipo crónico y su tratamiento. La mayoría de los trabajos publicados hacen referencia a casos anecdóticos o son retrospectivos.
- El único fármaco aprobado actualmente por la FDA para el tratamiento del hipo crónico es clorpromazina. Faltan ensayos clínicos aleatorizados de la eficacia de baclofeno o gabapentina en estas circunstancias.
- Aunque no hay estudios bien controlados, tanto la celulasa como las bebidas de cola parecen ser muy eficaces en la disolución de los fitobezoares. Su uso, pese la falta de evidencia científica, parece altamente recomendable dados sus prácticamente nulos efectos secundarios.



# Hemorragia digestiva alta

X. Calvet Calvo y P. Almela Notari

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como la pérdida hemática proximal al ángulo de Treitz. Se manifiesta generalmente en forma de hematemesis o melenas, aunque ocasionalmente puede presentarse en forma de rectorragia. Constituye una urgencia potencialmente grave y sigue siendo una de las causas más frecuentes de hospitalización en patología digestiva. Aunque podría esperarse un descenso en su incidencia con relación al tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, la HDA sigue teniendo una incidencia y mortalidad importantes probablemente debido al envejecimiento de la población asociado a un mayor consumo de AINE, antiagregantes y anticoagulantes. Según datos de 2005, la incidencia de HDA en España fue de 47 casos por 10.000 habitantes y año con una mortalidad del 5,5%. Su coste es elevado (coste medio por episodio 2.000-3.000 euros).

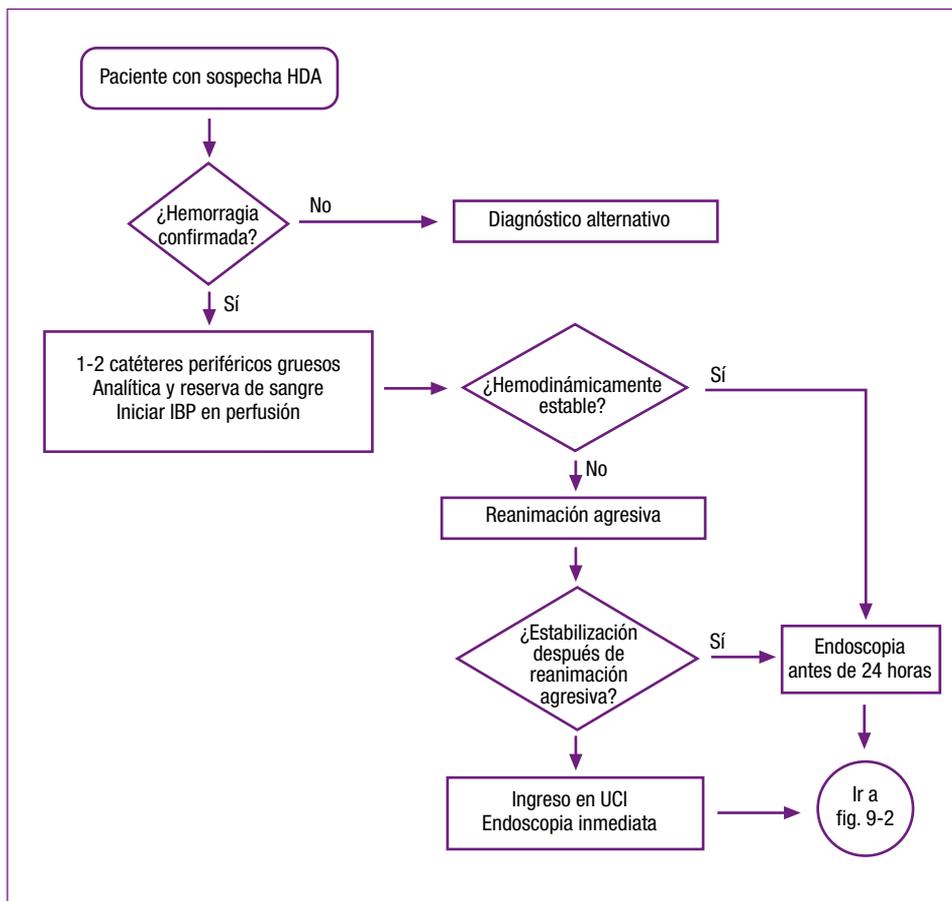
La mayoría de las HDA (80-90%) son de causa no varicosa siendo la úlcera péptica la patología más frecuente (40-50%). En nuestro medio, más del 95% de las úlceras están asociadas a la toma de AINE y/o a la presencia de *H. pylori*. Otras causas de HDA menos frecuentes son las erosiones gástricas o duodenales, el síndrome de Mallory-Weiss, la esofagitis péptica, las lesiones tumorales benignas y malignas y las lesiones vasculares (lesión de Dieulafoy, angiodisplasia, fístula aortoentérica, etc.). Finalmente hay que señalar que en un 5-8% de las ocasiones no se logra determinar la causa de la hemorragia, a pesar de las exploraciones pertinentes. En este Capítulo nos centraremos en la HDA de origen no varicoso, especialmente la causada por úlcera péptica.

## VALORACIÓN DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA Y TRATAMIENTO INICIAL (fig. 9-1)

Se recomienda que el manejo de la HDA se realice a partir de la aplicación de protocolos específicos y con un manejo “multidisciplinar” (con equipos formados por especialistas en urgencias, gastroenterólogos, cirujanos, radiólogos intervencionistas, especialistas en cuidados intensivos y profesionales de enfermería). Las medidas iniciales de manejo son las que se desarrollan a continuación.

### Confirmación de la hemorragia digestiva alta y colocación de sonda nasogástrica

En la mayoría de casos, tanto la hemorragia como su origen alto serán evidentes (hematemesis asociadas o no a melena). Sin embargo, el 85% de las hemorragias digestivas graves



**Figura 9-1.** Tratamiento inicial de la hemorragia digestiva alta (HDA). IBP: inhibidores de la bomba de protones; UCI: unidad de cuidados intensivos.

son de origen alto y la manifestación inicial puede ser una rectorragia. Por ello, en caso de duda, puede ser necesaria la colocación de una sonda nasogástrica que permite confirmar la hemorragia si se objetivan restos hemáticos. Algunos estudios sugieren, además, que un aspirado con sangre roja tiene valor pronóstico: puede predecir una mayor probabilidad de recidiva, e indicar la necesidad de una endoscopia precoz. Sin embargo, la evidencia sobre la utilidad de la sonda nasogástrica no es concluyente. Por ello, no debe utilizarse de forma sistemática, quedando su colocación a criterio del médico. En todo caso, el sondaje nasogástrico no ha demostrado ser útil ni para la monitorización de la recidiva ni para la limpieza del estómago previa a la endoscopia, por lo que, si se utiliza, debe retirarse tras valorar el aspirado gástrico.

El aspirado gástrico puede ser normal incluso en casos de HDA activa (p. ej., con sangrado duodenal y píloro continente). En consecuencia, es necesario realizar una endoscopia alta como medida inicial en pacientes con rectorragia e inestabilidad hemodinámica, incluso si el aspirado nasogástrico es normal.

## Valoración y corrección de la alteración hemodinámica

En todo paciente con HDA debe evaluarse inmediatamente el grado de repercusión hemodinámica, determinando la presión arterial y la frecuencia cardíaca y valorando los signos y síntomas de compromiso hemodinámico (sudoración, palidez, oliguria, etc.) En casos graves está indicada la monitorización hemodinámica. En pacientes inestables se recomienda la colocación de 2 vías periféricas de grueso calibre para perfusión rápida de líquidos a la vez se obtiene una muestra para analítica (hemograma, bioquímica incluyendo urea, función hepática y renal y coagulación) y pruebas cruzadas.

La causa más importante de muerte en pacientes con HDA son las complicaciones de su patología cardiovascular de base, desencadenadas por la hipovolemia; la corrección precoz de la hipotensión reduce significativamente la mortalidad. Por ello, la estabilización hemodinámica mediante perfusión de soluciones cristaloides, expansores de volumen, y la corrección de la anemia mediante derivados hemáticos deben ser las primeras medidas terapéuticas en pacientes inestables. El tipo y la cantidad de fluidos que se deben administrar por vía intravenosa dependerán de la situación clínica de cada paciente. Una vez estabilizado el paciente, se completará la anamnesis y la exploración física y se procederá a practicar una gastroscopia urgente.

99

## Corrección de la anemia y de las alteraciones de la coagulación

La indicación de transfusión se establecerá en función de varios factores como la comorbilidad de base, el grado de repercusión hemodinámica, el riesgo de recidiva y la existencia de sangrado activo. En ausencia de hipoperfusión tisular, enfermedad coronaria o hemorragia aguda, las guías internacionales recomiendan indicar transfusión con una cifra de hemoglobina  $< 70$  g/l para alcanzar unas cifras entre 80-90 g/l. Los pacientes de edad avanzada o con comorbilidad cardiovascular tienen peor tolerancia a la anemia. En este caso, se recomienda mantener la Hb  $> 90$ -10 g/l. Este rango de hemoglobina sería también aplicable a los pacientes con hemorragia activa.

Se recomienda corregir los trastornos de la coagulación (mediante la utilización de plasma o crioprecipitados) en pacientes con alteraciones de la coagulación o tratados con anticoagulantes, únicamente si presentan valores de anticoagulación supratrapéuticos. No hay evidencia concluyente acerca de la utilidad de corregir la anticoagulación en pacientes con cociente internacional normalizado (INR) en el rango terapéutico (1,5-3). Es posible aplicar terapéutica endoscópica cuando el INR está en dicho rango sin que aumente el riesgo de recidiva, cirugía o mortalidad.

## Otras medidas previas a la gastroscopia

La administración de un procinético (normalmente eritromicina) antes de la endoscopia comporta una disminución de la necesidad de repetir la gastroscopia (*odds ratio*: 0,51; intervalo de confianza del 95%: 0,30-0,88). Sin embargo, esta medida no reduce la estancia hospitalaria, el número de unidades de sangre transfundidas o la necesidad de cirugía. Por ello no se recomienda su uso sistemático, aunque puede ser útil en pacientes seleccionados. Puede utilizarse también con el objetivo de mejorar la visualización en pacientes en los que la endoscopia inicial no fue diagnóstica debido a la presencia de abundantes restos hemáticos.

El tratamiento previo a la gastroscopia con perfusión de inhibidores de la bomba de protones (IBP) a dosis altas reduce de forma significativa la incidencia de estigmas endoscópicos

de alto riesgo y la necesidad de aplicar terapéutica endoscópica. Al reducir la necesidad de tratamiento endoscópico, el IBP reduce la estancia hospitalaria y resulta coste-efectivo. Por ello se recomienda la administración sistemática de IBP inmediatamente después del ingreso y antes de la endoscopia. Esta medida, sin embargo, no debe retrasar la gastroscopia.

### Gastroscopia: valoración diagnóstica y terapéutica inicial

Para el manejo adecuado de la HDA es necesario disponer de gastroscopia urgente 24 h al día y de un endoscopista capacitado en técnicas de hemostasia endoscópica. Es necesario también disponer de profesionales de enfermería experimentados para la preparación y asistencia en la endoscopia terapéutica.

En general, la endoscopia debe realizarse dentro de las 24 h tras el ingreso. Permite la estratificación del riesgo de recidiva y el tratamiento endoscópico de los pacientes de alto riesgo. En pacientes con síndrome coronario agudo o con sospecha de perforación puede ser necesario diferir la endoscopia.

La endoscopia muy precoz (< 12 h) podría inducir estancias más cortas y costes más bajos y reducir la necesidad de transfusión y la estancia hospitalaria en pacientes con signos de hemorragia grave. Las variables que aconsejan endoscopia muy precoz son: aspirado de sangre fresca por sonda nasogástrica, inestabilidad hemodinámica, Hb < 80 g/l y recuento de leucocitos >  $12 \times 10^9/l$ .

### Valoración pronóstica

Tanto antes como después de la endoscopia se debe realizar una valoración pronóstica. Como instrumento de soporte para la estratificación se recomienda el uso de escalas pronósticas. Las más conocidas son las de Rockall (tabla 9-1) y la de Blatchford (tabla 9-2). La escala de Blatchford utiliza datos clínicos y de laboratorio, mientras que la escala de Rockall incluye también variables endoscópicas. Una puntuación de cero en la escala de Blatchford permite identificar un pequeño subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo que podrían ser dados de alta incluso sin necesidad de realizar gastroscopia urgente.

Tras la endoscopia los pacientes de bajo riesgo de recidiva pueden ser dados de alta inmediatamente si cumplen los criterios adecuados. El alta hospitalaria temprana en estos pacientes reduce significativamente los costes y no aumenta las complicaciones ni la mortalidad. Los criterios para el alta precoz son: úlcera de base limpia o mancha de hematina, estabilidad hemodinámica, ausencia de enfermedades graves, fácil acceso al hospital y adecuado apoyo familiar en el domicilio del paciente.

Por otro lado, es necesario ingresar a los pacientes de mayor gravedad que son fundamentalmente aquellos con estigmas endoscópicos de alto riesgo que han requerido tratamiento endoscópico. Dado que la mayor parte de recidivas acontecen durante este período, se recomienda un ingreso mínimo de 72 h. Debe valorarse el ingreso de los pacientes con hemorragias más graves en unidades de cuidados intensivos o unidades de sangrantes, en especial si presentan inestabilidad hemodinámica y/o hemorragia activa persistentes. Los factores que permiten identificar a los pacientes de alto riesgo de recidiva y mortalidad tras el tratamiento endoscópico son: a) clínicos: edad avanzada, comorbilidad grave y shock hipovolémico, y b) endoscópicos: causa del sangrado (la úlcera péptica presenta un peor pronóstico que las erosiones gastroduodenales o el síndrome de Mallory-Weiss), úlceras de tamaño superior a 2 cm, hemorragia activa en el momento de la endoscopia, especialmente hemorragia pulsátil y la localización en la cara posterior de bulbo o porción alta de la curvatura menor gástrica.

Tabla 9-1 Escala de Rockall

Parámetros	Puntos
A. Edad (años):	
> 80	2
60-79	1
< 60	0
B. Shock:	
PAS < 100 mmHg, pulso > 100 lat/min	2
PAS ≥ 100 mmHg, pulso > 100 lat/min	1
PAS ≥ 100 mmHg, pulso < 100 lat/min	0
C. Comorbilidad:	
Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, malignidad diseminada	3
Insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o cualquier otra comorbilidad mayor	2
Ausencia de comorbilidad mayor	0
D. Diagnóstico endoscópico:	
Cáncer gastrointestinal alto	2
Resto de diagnósticos	1
Ausencia de lesión, ausencia de EESR, síndrome de Mallory-Weiss	0
E. EESR	
Sangre en el tracto gastrointestinal alto, coágulo adherido, vaso visible o sangrado activo	2
Base negra o EESR ausentes	0

101

PAS: presión arterial sistólica; EESR: estigmas endoscópicos de sangrado reciente.

Puntuación total: A + B + C + D + E. Puntuación mínima: 0. Puntuación máxima: 11. Categorías de riesgos: alto (≥ 5) intermedio (3-4), y bajo (0-2).

## TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO Y TRATAMIENTO MÉDICO (fig. 9-2)

### Tratamiento endoscópico

El 80% de las HDA cede de forma espontánea. Sin embargo, el 20% de los pacientes presentará una recidiva hemorrágica, siendo esta última uno de los principales determinantes de la mortalidad. La probabilidad de recidiva hemorrágica puede predecirse a partir de los estigmas endoscópicos de alto riesgo descritos por Forrest (tabla 9-3). Así, en pacientes con sangrado activo y en aquellos con vaso visible no sangrante (Forrest I y IIa, respectivamente) el tratamiento endoscópico reduce significativamente la probabilidad de recidiva, la necesidad de cirugía urgente y la mortalidad. En caso de coágulo adherido (Forrest IIb) se recomienda lavado vigoroso y realizar tratamiento en función de la lesión subyacente. Si no se desprende el coágulo, se recomienda tratamiento mediante inyección a su través. Finalmente, ante una úlcera limpia o con mancha de hematina (Forrest III) no está indicado tratamiento endoscópico ya que la probabilidad de recidiva es muy baja (< 5%).

La descripción detallada de los distintos métodos terapéuticos endoscópicos se realiza en el Capítulo 41.

Tabla 9-2 Escala de Blatchford

Parámetros	Puntos
A. Urea (mmol/l)	
≥ 25	6
10-25	4
8-10	3
6,5-8	2
< 6,5	0
B. Hemoglobina (mg/l)	
< 10 en varones y mujeres	6
10-12 en varones	3
10-12 en mujeres	1
≥ 12 en varones y mujeres	0
C. Presión arterial sistólica (mmHg)	
< 90	3
90-99	2
100-109	1
≥ 110	0
D. Otros parámetros:	
Insuficiencia cardíaca	2
Insuficiencia hepática	2
Presentación con síncope	2
Presentación con melenas	1
Pulso ≥ 100 lat/min	1

Puntuación total: A + B + C + D. Puntuación mínima: 0. Puntuación máxima: 23.

Conversión de las cifras de urea: 1 mg/dl equivale a 0,357 mmol/l.

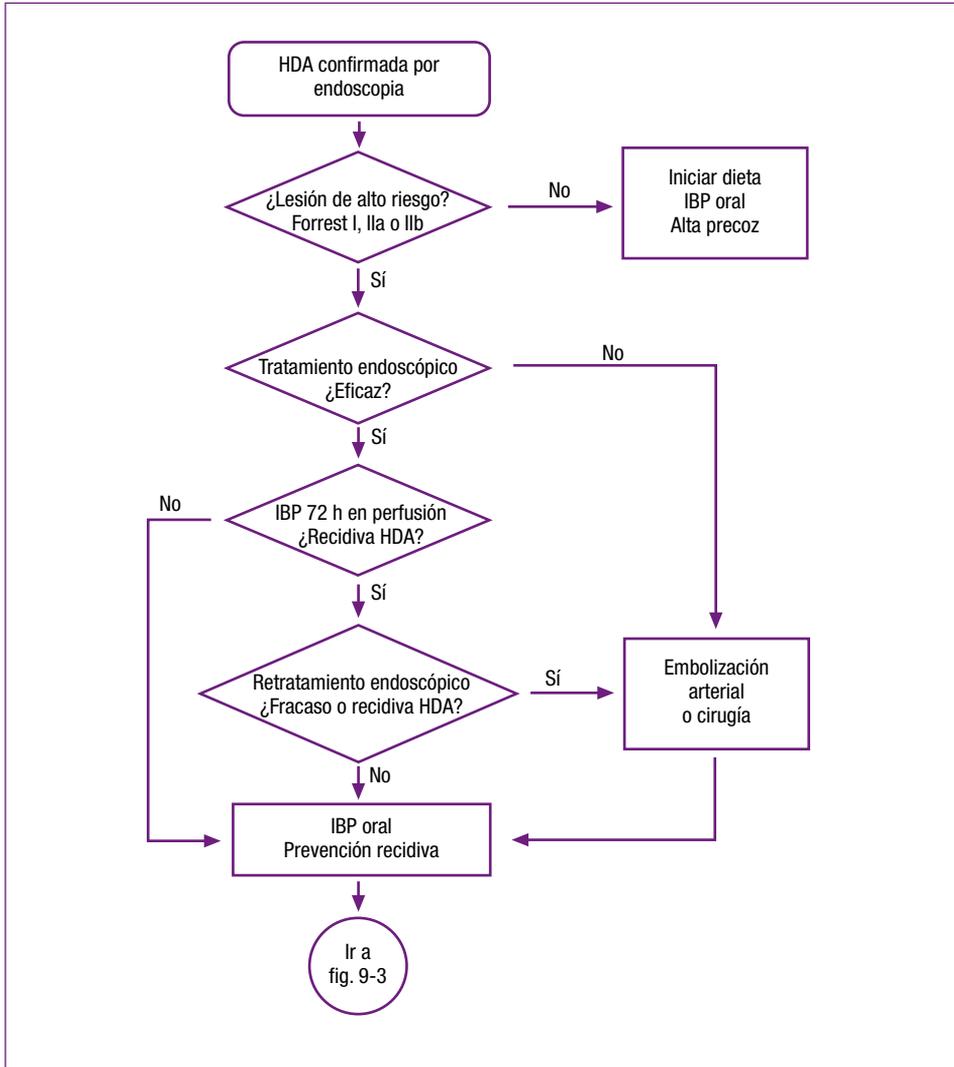
Ante una puntuación = 0 el paciente puede ser dado de alta para estudio ambulatorio (probabilidad de recidiva clínica de 0,5%).

La utilización de un *second-look* endoscópico a las 12-24 h de la endoscopia inicial puede ser útil en pacientes con alto riesgo de recidiva tras el tratamiento endoscópico. Sin embargo, su uso sistemático no resulta coste-efectivo, por lo que debe restringirse a pacientes seleccionados.

### Tratamiento médico

Tanto los antagonistas H<sub>2</sub> como los derivados de la somatostatina tienen una eficacia limitada y son inferiores a los IBP. No se recomienda su uso en ningún caso en la HDA no varicosa.

Tras la terapia endoscópica, en pacientes con estigmas endoscópicos de alto riesgo es necesario administrar IBP por vía intravenosa. Este tratamiento reduce el riesgo de recidiva hemorrágica, la necesidad de cirugía y la mortalidad. La dosificación recomendada es un bolo inicial de 80 mg seguido de perfusión intravenosa continua (8 mg/h) durante 72 h. Tras el tratamiento intravenoso debe administrarse un IBP a dosis estándar por vía oral durante, como mínimo, el tiempo necesario para la cicatrización de la úlcera (4 semanas para una úlcera duodenal y 8 para la gástrica).



**Figura 9-2.** Tratamiento tras la endoscopia. HDA: hemorragia digestiva alta; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

En pacientes sin estigmas endoscópicos de riesgo puede iniciarse inmediatamente la dieta. Debe administrarse un IBP a dosis estándar por vía oral durante el tiempo necesario para la cicatrización de la úlcera (4 semanas para una úlcera duodenal y 8 para la gástrica) y debe también plantearse el alta hospitalaria precoz.

La dieta no aumenta el riesgo de recidiva hemorrágica y puede iniciarse inmediatamente después del tratamiento endoscópico también en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, si existe un riesgo muy alto de recidiva, es prudente mantener al paciente en dieta absoluta o líquida durante las primeras 24-48 h por si fuera necesario repetir la endoscopia urgente o la cirugía.

**Tabla 9-3 Clasificación de Forrest. Estigmas endoscópicos de sangrado reciente (EESR) y probabilidad asociada de recidiva hemorrágica**

	EESR	Recidiva, %
Ia-Ib	Sangrado “a chorro” o “babeante”	67-95
Ila	Vaso visible no sangrante	22-55
Ilb	Coágulo rojizo	15-30
Ilc	Manchas o coágulos negros planos	4-7
III	Fondo de fibrina (ausencia de estigmas)	0

**Tabla 9-4 Otras causas de hemorragia digestiva**

Síndrome de Mallory-Weiss  
 Lesión de Dieulafoy  
 Esofagitis  
 Gastritis y duodenitis hemorrágica  
 Fístulas aortoentéricas  
 Angiodisplasia  
 Hemobilia  
 Hemorragia pospapiilotomía

## TRATAMIENTO DEL FRACASO INICIAL E INDICACIONES QUIRÚRGICAS

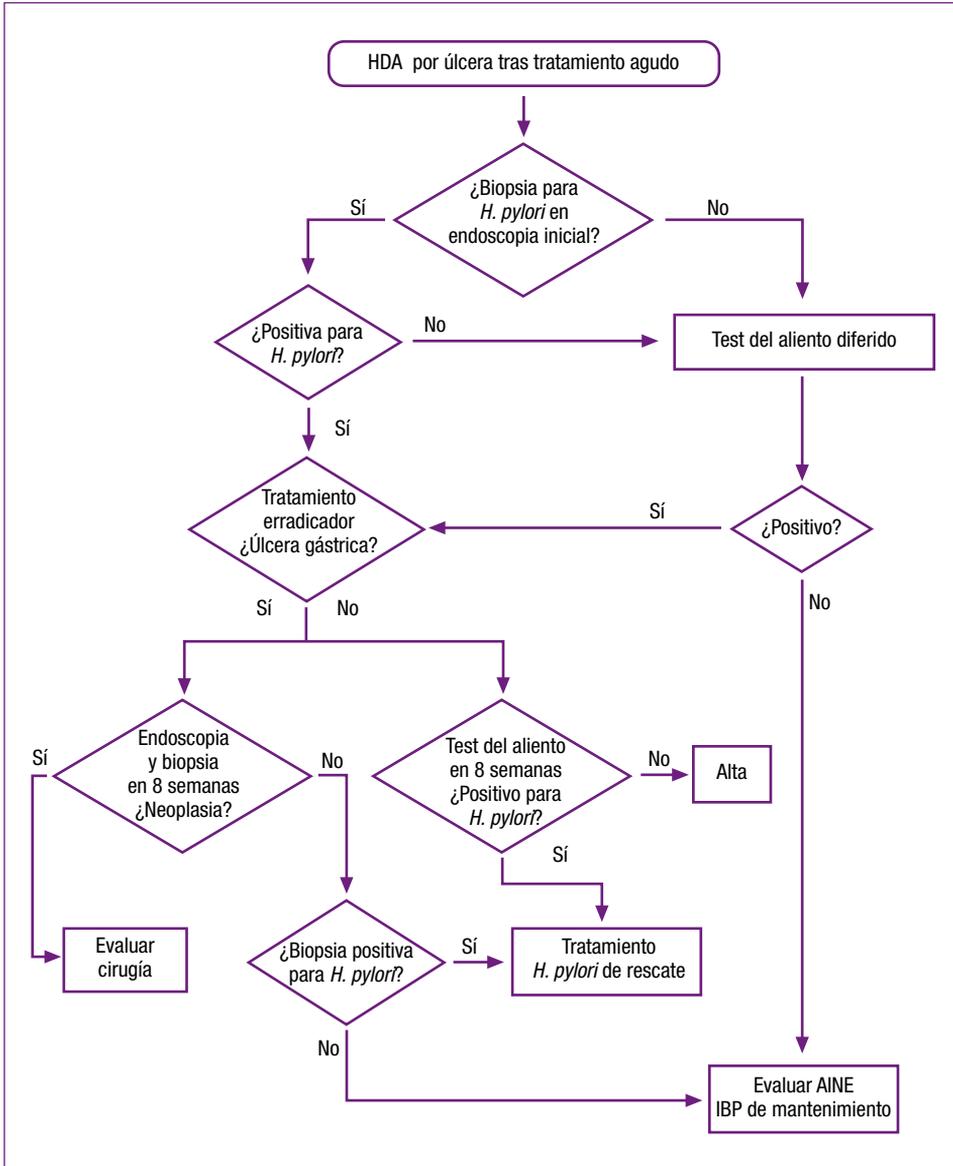
En caso de que se objetive una recidiva de la hemorragia tras un primer tratamiento endoscópico está indicada la valoración conjunta con el cirujano y la realización de una segunda endoscopia asociada a tratamiento endoscópico. Cuando este tratamiento no es eficaz o se produce una segunda recidiva, debe plantearse la realización de una angiografía con embolización selectiva del vaso sangrante o de cirugía de manera inmediata. La arteriografía podría presentar una menor morbilidad pero la evidencia al respecto es limitada. Además, tanto la eficacia como la morbilidad y la mortalidad de ambas técnicas dependen de la experiencia del radiólogo y/o cirujano. Por ello, cirugía y embolización arterial se consideran actualmente equivalentes y la elección debe realizarse en función de la disponibilidad y de la experiencia previa del equipo.

Finalmente, en caso de fracaso de la arteriografía está indicado el tratamiento quirúrgico. Así mismo, puede valorarse la angiografía en pacientes que recidivan tras la cirugía.

## SITUACIONES ESPECIALES

Aunque la evidencia al respecto es más limitada, el manejo de la hemorragia en pacientes con otras causas de HDA (tabla 9-4) es similar a la descrita para la úlcera, ya que tanto el tratamiento endoscópico como el farmacológico son igualmente efectivos: en los casos en que no sea posible el tratamiento endoscópico o éste se demuestre ineficaz, se deberá recurrir a la arteriografía o a la cirugía.

Por otro lado, en los pacientes que requieren tomar ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas o clopidogrel, la suspensión prolongada del tratamiento antiagregante provoca un aumento significativo de la mortalidad asociada a complicaciones de la patología cardiovascular de base. Por ello se recomienda reiniciar el tratamiento antiagregante lo antes posible y como máximo a los 7 días de haberlo suspendido. Este importante aspecto se describe con mayor detalle en el Capítulo 11.



**Figura 9-3.** Prevención de la recidiva. HDA: hemorragia digestiva alta; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

## PROFILAXIS SECUNDARIA (fig. 9-3)

Las 2 medidas fundamentales para evitar la recidiva tras la HDA por úlcera péptica son el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* y la adecuada gastroprotección en pacientes que requieren tomar AINE. El tema de la gastroprotección se describe con mayor detalle en el Capítulo 11.

Respecto de la infección por *H. pylori*, la curación de la infección reduce de manera muy marcada las tasas de recidiva hemorrágica. Por ello, debe investigarse y tratarse la infección en todos los pacientes con HDA por úlcera péptica, duodenitis o gastritis erosiva. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que las pruebas para *H. pylori* realizadas durante la endoscopia y el ingreso iniciales presentan una tasa muy elevada de resultados falsamente negativos (hasta un 30%). Entre otras posibles causas, esta baja sensibilidad se ha atribuido al efecto bactericida de la sangre en el estómago y/o al uso de IBP. Por ello, en los pacientes en los que las pruebas iniciales (histología o test rápido de la ureasa) resulten negativas debe repetirse una nueva prueba: generalmente un test del aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C a las 4-12 semanas de la hemorragia. La prueba debe realizarse en condiciones óptimas, evitando 2 semanas antes los IBP y los antibióticos 4 semanas antes. En caso de que se detecte la infección deberá realizarse tratamiento (véase el Capítulo 10) y comprobar la curación de la infección.

Dada la alta prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera péptica en nuestro medio (habitualmente > 90%), una posible estrategia alternativa consiste en realizar tratamiento empírico de la infección en todos los pacientes con HDA por úlcera péptica. Esta estrategia ha sido recomendada por las guías de práctica clínica en nuestro medio y puede resultar altamente coste-efectiva. En este caso, también se recomienda comprobar la ausencia de infección tras el tratamiento.

106

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La estabilización hemodinámica precoz reduce la mortalidad en pacientes con hemorragia digestiva alta	1c	A
El tratamiento con IBP previo a la gastroscopia reduce de forma significativa los estigmas endoscópicos de sangrado reciente, la necesidad de terapéutica endoscópica y la estancia hospitalaria	1a	A
En todo paciente con hemorragia digestiva alta y estigmas endoscópicos de alto riesgo es necesaria la aplicación de terapéutica endoscópica	1a	A
En todo paciente con hemorragia digestiva alta debe realizarse valoración pronóstica	1a	A
El uso de un IBP en perfusión tras el tratamiento endoscópico reduce significativamente la recidiva hemorrágica y la mortalidad	1a	A

Si se produce una recidiva hemorrágica tras el tratamiento endoscópico, el tratamiento de rescate de elección es una nueva gastroscopia asociada a tratamiento endoscópico	1b	A
La embolización arterial es una alternativa válida a la cirugía tras el fracaso del tratamiento endoscópico	2b	B
Tras el tratamiento intravenoso debe continuarse tratamiento de cicatrización con un IBP oral	2b	B

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2003;139:843-57.
- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152:101-13.
- Feu F, Brullet E, Calvet X, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:70-85.
- Lanas A, Calvet X, Feu F, Ponce J, Gisbert JP, Barkun A; en representación del I Consenso Nacional sobre el Manejo de la Hemorragia Digestiva por Úlcera Péptica. Primer consenso español sobre el manejo de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. *Med Clin (Barc).* 2010;135:608-16.

107

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Deberían aclararse cuáles deben ser los objetivos y dinteles para la transfusión en la hemorragia digestiva.
- Debería precisarse si el tratamiento endoscópico puede ser único o debe ser combinado.
- Sería necesario especificar si pueden utilizarse inhibidores de la bomba de protones en bolos o en dosis altas por vía oral como alternativa a la perfusión tanto antes de la endoscopia como después del tratamiento endoscópico.



# Úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*

J.P. Gisbert y C. Martín de Argila de Prados

## DEFINICIÓN

La úlcera péptica es una lesión en la mucosa gastrointestinal (estómago o duodeno) que se extiende más allá de la *muscularis mucosae* y que permanece como consecuencia de la actividad de la secreción ácida del jugo gástrico. Las dos causas más frecuentes de esta enfermedad son la infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de AINE, incluido el ácido acetilsalicílico (AAS). Sin embargo, existen otras causas menos frecuentes que pueden producir una úlcera péptica (tabla 10-1).

El tabaco y el grupo sanguíneo O se consideran factores de riesgo para desarrollar una enfermedad ulcerosa. Se han descrito también factores genéticos con una agregación familiar de la enfermedad ulcerosa péptica. Diversas enfermedades se asocian con más frecuencia con úlcera péptica (enfermedad por reflujo gastroesofágico [ERGE], esófago de Barrett, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis, insuficiencia renal), mientras que en otras situaciones la incidencia de esta enfermedad es menor (gastritis atrófica tipo A, enfermedad de Addison, tiroiditis autoinmune, hipoparatiroidismo).

La prevalencia actual de esta enfermedad se estima entre el 5 y el 10% de la población general (del 10 al 20% en las personas infectadas por *H. pylori*), habiéndose observado notables variaciones regionales y raciales. La incidencia es de aproximadamente el 1% anual entre las personas *H. pylori* positivas.

Clínicamente, el dolor abdominal de localización en epigastrio que aparece 2-3 h tras la ingesta de alimentos y que se alivia con éstos o los antiácidos es el síntoma más frecuente de la enfermedad ulcerosa péptica. Las complicaciones más frecuentes son: hemorragia digestiva (10-15%), perforación (5-10%) y obstrucción intestinal (2-5%).

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la enfermedad ulcerosa péptica incluye dos aspectos esenciales: el diagnóstico de la lesión ulcerosa per se (y su diagnóstico diferencial con una lesión ulcerada maligna) y el diagnóstico etiológico de la lesión ulcerosa.

### Diagnóstico de las lesiones ulcerosas pépticas

#### Endoscopia

Es más sensible y específica que la radiología. Además, permite la realización de biopsias y la aplicación, en caso necesario, de terapéuticas endoscópicas (úlceras sangrantes,

Tabla 10-1 Etiología y enfermedades asociadas con la úlcera péptica

**Etiologías más frecuentes:**

- *Helicobacter pylori*
- AINE
- Úlcera por estrés

**Etiologías infrecuentes:**

- Hipersecreción ácida
- Gastrinoma
- Mastocitosis sistémica
- Síndromes mieloproliferativos con basofilia
- Hiperplasia/hiperfunción de las células G antrales
- Infecciones (herpes simple tipo I, citomegalovirus, etc.)
- Obstrucción duodenal (anillo congénito, páncreas anular)
- Insuficiencia vascular (cocaína)
- Radiación
- Quimioterapia (vía arterial hepática)
- Amiloidosis tipo III
- Síndrome de Neuhäuser (tremor-nistagmo-úlcera)
- Porfiria cutánea tarda (forma familiar)

110

véase el Capítulo 41). Los signos endoscópicos de benignidad son: pliegues regulares rodeando el nicho ulceroso, cráter plano y con exudado. Mientras que los signos endoscópicos de malignidad incluyen: pliegues rodeando el cráter de aspecto irregular, interrumpidos, nodulares, fusionados; márgenes ulcerosos sobreelevados, friables e irregulares; tumoración que protruye hacia la luz. En las úlceras gástricas (incluso aquellas con signos endoscópicos de benignidad), con la intención de descartar malignidad, es aconsejable la realización de biopsias múltiples de los márgenes de la úlcera (6-8 biopsias con pinza convencional o 4 biopsias con pinza tipo *jumbo*).

### Radiología

Ha sido relegada como primera opción diagnóstica por la endoscopia. La sensibilidad y especificidad están estrechamente ligadas a la técnica empleada (mejor con doble contraste), la experiencia del radiólogo y el tamaño (lesiones < 0,5 cm son difíciles de detectar) y la profundidad de las lesiones. Ante la sospecha de úlcera se recomienda realizar una endoscopia.

### Diagnóstico etiológico de la lesión ulcerosa péptica

#### *Anamnesis dirigida a investigar el antecedente de consumo de fármacos potencialmente gastroerosivos*

Ante todo paciente con úlcera péptica debe indagarse el antecedente de consumo de fármacos gastroerosivos (AINE y AAS). El test del tromboxano puede desenmascarar un uso subrepticio de estos medicamentos, especialmente en situaciones de úlceras refractarias, complicadas o recurrentes poscirugía.

Tabla 10-2 Métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori*

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
<b>Métodos directos:</b>		
– Prueba de la ureasa rápida	85-95	95-100
– Histología	85-95	95-100
– Gram	90	90-100
– Cultivo	75-90	100
<b>Métodos indirectos:</b>		
– Serología	85-95	80-95
– Prueba del aliento con urea- <sup>13</sup> C o <sup>14</sup> C	90-100	> 95
– Test de antígeno en heces (monoclonal)	90-100	90-100

111

Tabla 10-3 Selección del método diagnóstico pretratamiento de la infección por *H. pylori***Durante la realización de una endoscopia en la que se encuentra una úlcera duodenal o gástrica:**

- Prueba rápida de la ureasa + histología\*

**Antecedentes de úlcera péptica (gástrica o duodenal), actualmente asintomático:**

- Prueba del aliento con <sup>13</sup>C-urea
- Serología validada

**Durante la realización de una endoscopia por hemorragia digestiva por úlcera péptica:**

- Si no existe sangrado activo: prueba rápida de la ureasa + histología\*
- Si existe sangrado activo o la prueba rápida de la ureasa fue negativa: posterior realización de una prueba del aliento con <sup>13</sup>C-urea

\*Se acepta que en el caso de la úlcera duodenal sólo se procesen las muestras para el estudio histológico (con intención de confirmación del diagnóstico de la infección por *H. pylori*) si la prueba de la ureasa rápida resulta negativa.

### Infección por *H. pylori*

Tradicionalmente los métodos diagnósticos para detectar esta infección se dividen en directos (cuando se precisa la realización de una endoscopia con toma de biopsias gástricas) e indirectos (si no se precisa la endoscopia) (tabla 10-2).

Entre las técnicas directas, la prueba de la ureasa rápida posee ciertas ventajas frente al resto. Es una técnica rápida y sencilla de realizar, posee una alta sensibilidad y especificidad y es de bajo coste económico. Tiene como inconveniente que sólo proporciona información de la existencia de *H. pylori*, no aportando datos sobre el estado de la mucosa. Por ello, usualmente se tiende a combinar el empleo de la histología y la prueba rápida de la ureasa, como primeras opciones diagnósticas.

Entre las técnicas diagnósticas indirectas, la de mayor sensibilidad y especificidad y más cómoda para el paciente es la prueba del aliento con <sup>13</sup>C-urea. En la tabla 10-3 se indican de forma esquemática las técnicas diagnósticas recomendadas, dependiendo de la situación en la que se decide establecer el diagnóstico de infección por *H. pylori* y en función del tipo de lesión ulcerosa (duodenal o gástrica).

Es necesario recordar la importancia de conocer si el paciente ha estado sometido a tratamiento con antibióticos, compuestos de bismuto o con inhibidores de la bomba de

protones (IBP) durante los días previos a la realización del diagnóstico con cualquiera de las técnicas directas o con la prueba del aliento, ya que pueden producirse falsos negativos por disminución del número o migración hacia el *fundus* gástrico del microorganismo. Se recomienda, en esos casos, que transcurran al menos 30 días desde la finalización del tratamiento antibiótico o con compuestos de bismuto y 15 días desde la finalización del tratamiento con IBP (el tratamiento con los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> no interfiere en el diagnóstico de la infección).

### Otras exploraciones

En enfermos con úlcera péptica no relacionada con la infección por *H. pylori* y AINE, ante úlceras refractarias al tratamiento o en pacientes con úlceras recurrentes, se debe investigar la existencia de otras causas etiológicas más raras de esta enfermedad (tabla 10-1). En estos casos se realizarán estudios de secreción ácida gástrica basal y maximoestimulada y determinaciones séricas de gastrina, pepsinógeno I y cromogranina A.

112

## TRATAMIENTO

### Cuidados generales y régimen de vida

En relación con la dieta, se recomienda que el paciente tan sólo prescinda de aquellos alimentos y bebidas que le produzcan síntomas. También se recomienda no fumar y evitar el consumo de AINE.

### Úlcera péptica *H. pylori* positiva

A continuación se plantearán una serie de preguntas sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* y se responderán utilizando la evidencia científica más reciente, basándose fundamentalmente en las conclusiones de la II Conferencia de Consenso Española sobre la infección por *H. pylori*.

#### ¿Cuál debe ser el tratamiento erradicador de primera elección en España?

La combinación de un IBP junto con claritromicina y amoxicilina ha sido la más ampliamente utilizada en nuestro país. Desde la I Conferencia de Consenso Española se han publicado múltiples datos que la reafirman como pauta de primera elección.

No obstante, la eficacia de la mencionada terapia triple con claritromicina parece ir en descenso y, recientemente, se han publicado diversos estudios en los que la tasa de erradicación se encuentra por debajo del 80% (que es la cifra que, por consenso, se considera como mínimo a alcanzar). Este descenso en la eficacia de las terapias basadas en claritromicina parece ser debido, al menos en parte, al incremento en la tasa de resistencias de *H. pylori* a dicho antibiótico. Por ello, y con el fin de mejorar la eficacia del tratamiento erradicador, se ha ensayado recientemente la denominada terapia secuencial. Consiste en una fase de “inducción” de 5 días con una terapia doble (un IBP 2 veces al día y amoxicilina 1 g/12 h), seguido inmediatamente por una terapia triple durante 5 días (con un IBP, metronidazol 500 mg y claritromicina 500 mg, todos ellos administrados cada 12 h). Los resultados parecen muy satisfactorios, con tasas de erradicación significativamente superiores a los de la terapia triple. No obstante, es preciso recalcar que casi todos los estudios que han evaluado el tratamiento secuencial

Tabla 10-4 Tratamientos erradicadores de *H. pylori* de elección y de "rescate"

Tratamiento	Fármacos	Dosis y posología	Duración (días)
1ª línea (de elección)	IBP	Dosis estándar/12 h	7-10
	Claritromicina Amoxicilina*	500 mg/12 h 1 g/12 h	7-10
2ª línea (tras fracaso de IBP + claritromicina + amoxicilina)	IBP	Dosis estándar/12 h	7-10
	Subcittrato de bismuto Tetraciclina clorhidrato Metronidazol	120 mg/6 h 500 mg/6 h 500 mg/8 h	
	o IBP Amoxicilina Levofloxacino	Dosis estándar/12 h 1 g/12 h 500 mg/12-24 h	10
3ª línea (tratamiento empírico, en ausencia de cultivo, tras haber empleado previamente claritromicina y metronidazol)	IBP	Dosis estándar/12 h	7-14
	Amoxicilina Levofloxacino	1 g/12 h 500 mg/12-24 h	
	o IBP	Dosis estándar/12 h	7-14
	Amoxicilina Rifabutina	1 g/12 h 150 mg/12 h	

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

\*En caso de alergia a la penicilina, la amoxicilina deberá ser sustituida por metronidazol 500 mg/12 h.

113

se han llevado a cabo en Italia. Por tanto, la ventaja del tratamiento secuencial sobre el estándar debería confirmarse en distintos países antes de recomendar un cambio generalizado en la elección del tratamiento erradicador de primera línea.

En resumen, la pauta de primera elección que se recomienda en España (tabla 10-4) es: a) IBP (a la dosis estándar)/12 h + amoxicilina 1 g/12 h + claritromicina 500 mg/12 h; el papel de la terapia secuencial en nuestro medio está por confirmar y b) en caso de alergia a la penicilina, la amoxicilina deberá ser sustituida por metronidazol 500 mg/12 h.

### ¿Son todos los inhibidores de la bomba de protones igual de eficaces?

En la I Conferencia de Consenso Española se concluyó que lansoprazol y pantoprazol eran equivalentes a omeprazol y que podían utilizarse indistintamente en las terapias triples con dos antibióticos. Desde entonces se ha acumulado una considerable experiencia con otros IBP de aparición más reciente como rabeprazol y esomeprazol, demostrándose una eficacia similar a la de omeprazol. Por todo lo anterior, puede concluirse que todos los IBP son equivalentes cuando se utilizan con dos antibióticos para erradicar la infección por *H. pylori*.

### ¿Es necesario prolongar la administración de inhibidores de la bomba de protones en la úlcera duodenal después de haber concluido el tratamiento antibiótico durante 7 días?

La mayoría de los autores que empleaban IBP en las terapias erradicadoras iniciales prolongaban estos fármacos durante 2-4 semanas más tras la conclusión del tratamiento

antibiótico. Sin embargo, diversos autores han demostrado que para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa duodenal es suficiente el empleo de un IBP (junto con antibióticos) durante una semana. Además, diversos estudios han demostrado que al administrar una terapia triple durante una semana no sólo se consigue una elevada tasa de cicatrización ulcerosa en un primer momento, sino que dicha tasa asciende hasta alcanzar prácticamente el 100% cuando se realiza un control endoscópico posterior (unas semanas más tarde), sin que sea necesario añadir tratamiento antisecretor alguno. Estos datos nos indican que la mayoría de las úlceras que no cicatrizan inicialmente a pesar de la erradicación de *H. pylori* –una situación ya de por sí infrecuente– lo harán unas semanas más tarde sin precisar tratamiento antisecretor adicional. En resumen, se concluye que para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa duodenal es suficiente el empleo de un IBP (junto con dos antibióticos) durante una semana.

114

### *¿Es necesario prolongar la administración de inhibidores de la bomba de protones en la úlcera gástrica después de haber concluido el tratamiento antibiótico durante 7 días?*

Existen dos revisiones de la literatura publicadas que proporcionan argumentos a favor de no prolongar el tratamiento antisecretor en los pacientes con úlcera gástrica. La primera de ellas concluye que “la erradicación de *H. pylori* induce una mayor cicatrización de las lesiones ulcerosas independientemente de que éstas sean duodenales o gástricas”. La segunda llega a la conclusión de que “la erradicación de *H. pylori* cicatriza tanto la úlcera duodenal como la gástrica, con un porcentaje de curación similar”. No obstante, es preciso destacar que, a diferencia de lo que ocurría en la úlcera duodenal, en el caso de la úlcera gástrica no se dispone de estudios que comparen directamente la terapia erradicadora aislada frente a terapia erradicadora seguida de IBP. Uno de los escasos estudios que aportan información relevante sobre este tema evaluó la cicatrización de la úlcera gástrica en función de su tamaño, al administrar tratamiento con un IBP y dos antibióticos durante una semana, y constató cómo en las úlceras gástricas pequeñas (< 1 cm) dicho tratamiento era suficiente para cicatrizar el 90% de las lesiones aproximadamente. Sin embargo, según se incrementaba el tamaño de la úlcera disminuía de forma exponencial la tasa de cicatrización. En resumen, la escasa evidencia disponible sugiere que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se debe prolongar el tratamiento antisecretor con un IBP (p. ej., entre 4 y 8 semanas más) en las úlceras gástricas grandes (> 1 cm). Sin embargo, en las úlceras gástricas de pequeño tamaño (< 1 cm) puede ser suficiente administrar terapia erradicadora sin prolongar posteriormente el tratamiento antisecretor.

### *¿Cuál debe ser la duración del tratamiento erradicador cuando se emplea un inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos?*

Se ha sugerido que en los pacientes ulcerosos el tratamiento erradicador sería más efectivo que en los no ulcerosos, lo que podría plantear que en los primeros sería suficiente administrar una pauta terapéutica más corta. Por el contrario, los pacientes sin úlcera parecen responder peor al tratamiento erradicador y, por tanto, podrían beneficiarse de pautas terapéuticas más prolongadas. En este sentido, recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico en el que se comparaban, con un diseño aleatorizado, dos duraciones (7 versus 10 días) de tratamiento erradicador con un IBP claritromicina y amoxicilina en un numeroso grupo de pacientes españoles. En los pacientes ulcerosos las diferencias obtenidas con ambas pautas fueron mínimas, mientras que en los pacientes con dispepsia funcional se demostró

una evidente superioridad de la pauta más larga. Por otra parte, el análisis económico puso de manifiesto que el tratamiento durante 10 días era más coste-efectivo en los pacientes con dispepsia funcional; sin embargo, en los pacientes ulcerosos la prolongación del tratamiento no representaba una estrategia coste-efectiva. En resumen, puede concluirse que 7 días es la duración más coste-efectiva de las terapias triples (IBP-claritromicina-amoxicilina) para administrar tratamiento erradicador de *H. pylori* en pacientes ulcerosos. Por su parte, las pautas largas (10 días) han demostrado ser más coste-efectivas en nuestro medio en el tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional.

### *¿Qué tratamiento de “rescate” debemos utilizar cuando fracasa un primer intento erradicador con un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina?*

Cuando ha fracasado el tratamiento de primera elección (IBP-claritromicina-amoxicilina) se ha recomendado tradicionalmente como terapia de “rescate” la siguiente pauta cuádruple durante 7-10 días (tabla 10-4): IBP (a la dosis estándar administrada cada 12 h); subcitrato de bismuto, 120 mg cada 6 h; tetraciclina, 500 mg cada 6 h, y metronidazol, 500 mg cada 8 h. Con esta pauta se ha logrado una eficacia erradicadora media de alrededor del 80%. Más recientemente se han llevado a cabo diversos estudios empleando levofloxacino como tratamiento de rescate tras el fracaso de un primer intento erradicador, con resultados alentadores. Se han publicado dos metanálisis en los que se compara dicho tratamiento basado en levofloxacino frente a la terapia cuádruple clásica, demostrando una mayor eficacia y una menor incidencia de efectos adversos con el primero. En resumen, es probable que las combinaciones de rescate basadas en las nuevas quinolonas (levofloxacino) desempeñen un papel cada vez más relevante en el futuro. Esta pauta incluye un IBP a la dosis estándar cada 12 h, amoxicilina 1 g/12 h y levofloxacino 500 mg/12-24 h, administrados durante 10 días (tabla 10-4).

115

### *¿Cuál debe ser la actitud cuando fracasan dos intentos erradicadores? ¿Es necesario realizar cultivo previamente a la administración de un tercer tratamiento erradicador?*

Evidentemente, una primera posibilidad ante el fracaso de dos tratamientos erradicadores es realizar cultivo y antibiograma para, en función de la susceptibilidad bacteriana, seleccionar la combinación antibiótica más adecuada. Aunque esta opción de tratamiento “dirigido” es la habitualmente recomendada, su utilidad no ha sido suficientemente confirmada en la práctica clínica. Por otra parte, pueden esgrimirse una serie de argumentos para no realizar un cultivo antes de indicar un tercer tratamiento erradicador y, por el contrario, recomendar la administración de un tratamiento empírico tras el fracaso de un segundo intento, como se resume a continuación:

1. En primer lugar, realizar un cultivo implica someter al paciente a una endoscopia, con las consiguientes molestias y riesgos que ello comporta.
2. El cultivo de *H. pylori* es caro, no tanto por el coste de la propia técnica microbiológica como, sobre todo, por el coste de la endoscopia que precisa para obtener biopsias de la mucosa gástrica.
3. El cultivo no está disponible en todos los hospitales.
4. La sensibilidad del cultivo bacteriano no es del 100% y, por tanto, la susceptibilidad antibiótica no podrá conocerse en todos los casos.

5. El diagnóstico de sensibilidad antibiótica en la práctica clínica aporta información útil sobre unos pocos antibióticos: claritromicina, metronidazol, quinolonas, amoxicilina y tetraciclina; además, la resistencia frente a los dos últimos antibióticos es excepcional (cerca al 1%), por lo que su evaluación no parece necesaria.
6. Ni aun conociendo la sensibilidad bacteriana, se alcanza una eficacia erradicadora del 100%, pues la correlación entre sensibilidad antibiótica *in vitro* e *in vivo* no es perfecta.
7. Por último, el tratamiento empírico se basa en no repetir ningún antibiótico, pues se sabe que cuando fracasa una combinación que contiene claritromicina o metronidazol aparece resistencia a éstos en la mayoría de los casos. De este modo, la actitud en estos casos parecería clara: no reutilizar ninguno de los antibióticos frente a los que probablemente *H. pylori* haya desarrollado resistencia.

Así, en caso de administrar un tercer tratamiento empírico –sin reutilizar claritromicina ni metronidazol– se dispone de las siguientes alternativas (tabla 10-4):

116

1. *Rifabutina*. Las combinaciones basadas en rifabutina representan una esperanzadora alternativa, ya que *H. pylori* ha demostrado ser altamente susceptible *in vitro* a este antibiótico. Por otro lado, y más importante aún, hasta el momento no se han aislado cepas de *H. pylori* resistentes a rifabutina. Se ha descrito algún episodio aislado de mielotoxicidad, lo que recalca la necesidad de permanecer alerta cuando se administre este fármaco. Actualmente el uso de rifabutina debería reservarse para aquellos pacientes que no han respondido a los tratamientos erradicadores previos, preferiblemente debido a problemas de resistencia bacteriana.
2. *Levofloxacino*. Posee una elevada actividad *in vitro* frente a *H. pylori*. En España, se ha publicado recientemente un estudio multicéntrico nacional en el que la combinación de levofloxacino, amoxicilina y un IBP erradicó la infección en algo más del 60% de los pacientes que habían sido refractarios a dos tratamientos previos.

En resumen, aunque habitualmente se ha recomendado que ante el fracaso de dos tratamientos erradicadores es preciso llevar a cabo cultivo y antibiograma para, en función de la susceptibilidad bacteriana, seleccionar la combinación antibiótica más adecuada, otra opción igualmente válida es el empleo de un tratamiento empírico sin necesidad de realizar cultivo bacteriano. No obstante, puesto que la experiencia con los fármacos utilizados en las combinaciones de tercera línea es aún muy limitada y en algunos casos se han descrito efectos adversos de cierta importancia, parece recomendable que la evaluación de estos regímenes se lleve a cabo por grupos con experiencia y dedicación a este tema. En cualquier caso, se considera altamente recomendable que en algunos centros especializados se realice un cultivo de forma rutinaria tras el fracaso erradicador.

### Úlcera péptica relacionada con el consumo de AINE

Véase el Capítulo 11.

### Tratamiento antisecretor “clásico” de la úlcera péptica

Es el indicado en las úlceras no asociadas a la infección por *H. pylori*. Actualmente las dos familias de fármacos más comúnmente empleadas (por su elevada eficacia) son los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) y los IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol). Todos estos fármacos ac-

túan bloqueando con mayor o menor eficacia la secreción de CIH por las células parietales gástricas. El tratamiento con estos fármacos no evita la recidiva ulcerosa, por lo que es necesario instaurar, tras el tratamiento de la fase aguda, un tratamiento de mantenimiento. Las dosis que se deben emplear de cada uno de estos fármacos serán las estándar una vez al día. La duración del tratamiento será de 4 semanas sea cual fuere el fármaco seleccionado. Las tasas de cicatrización ulcerosa con cualquiera de ellos se sitúan por encima del 75%. De todos modos, los IBP logran mayores tasas de cicatrización ulcerosas (cercasas al 100%) que los antagonistas de los receptores  $H_2$ ; por ello, siempre que sea posible se recomienda el uso de los primeros. En el caso de la úlcera duodenal gigante (> 2 cm) se empleará siempre un IBP

### Úlcera gástrica

Los fármacos y las dosis recomendadas son los mismos que los descritos para la úlcera duodenal. Sin embargo, aunque en la mayoría de los pacientes la cicatrización tiene lugar durante las primeras 4 semanas, se recomienda prolongar el tratamiento hasta completar las 6-8 semanas. Al igual que en la úlcera duodenal, en el caso de la úlcera gástrica gigante (> 3 cm) se empleará siempre un IBP (a dosis dobles) y durante 12 semanas.

117

### Úlcera péptica relacionada con estados de hipersecreción gástrica

Aunque el tratamiento de elección del síndrome de Zollinger-Ellison es la cirugía, el tratamiento médico antisecretores se emplea en estos pacientes para controlar la sintomatología previa al tratamiento quirúrgico y cuando no sean operables. El fármaco más ensayado en estos enfermos es omeprazol. Habitualmente una dosis única diaria entre 60 y 80 mg/día suele ser suficiente. Si con 80 mg/día no se controla la sintomatología, se recomienda individualizar la dosis para cada paciente hasta lograr una secreción ácida gástrica inferior a 10 mEq/hora (si la dosis diaria excede de 80 mg/día se aconseja dividirla en dos tomas). El tratamiento debe mantenerse mientras no se logre la curación mediante cirugía. El tratamiento con IBP inmediatamente antes y después de la cirugía suele realizarse por vía intravenosa (recomendándose la administración mediante bomba de infusión continua).

### Tratamiento antisecretores de mantenimiento

A diferencia de lo que ocurre con el tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*, cuando se pauta el tratamiento "clásico" antisecretores de la fase aguda de la úlcera péptica el riesgo de recidiva ulcerosa es elevado (aproximadamente un 80% recidivan al año de haber finalizado el tratamiento). Por ello, se recomienda instaurar un tratamiento antisecretores de mantenimiento en enfermos de alto riesgo de recidiva ulcerosa en los que no se logra erradicar *H. pylori* o son *H. pylori* negativos (tabla 10-5). Este tratamiento de mantenimiento suele prolongarse durante al menos un año y será indefinido en los estados de hipersecreción gástrica. Se recomiendan los IBP por su mayor eficacia antisecretora, a las mismas dosis que las empleadas en el tratamiento de la fase aguda.

Los antagonistas de los receptores  $H_2$  son fármacos generalmente bien tolerados y con una baja incidencia de efectos secundarios (< 3%). La mayoría son reversibles y suelen aparecer a los 2-3 días de haber iniciado el tratamiento y en personas mayores de 50 años o enfermos con insuficiencia renal o hepática. Entre el 0,001 y el 0,7% de los pacientes que reciben tratamiento con estos fármacos desarrollan aplasia de la médula ósea con

**Tabla 10-5 Factores de riesgo de recurrencia ulcerosa péptica e indicaciones de tratamiento antisecretores de mantenimiento**

**Factores de riesgo de recurrencia ulcerosa péptica:**

- Recidivas ulcerosas frecuentes o especialmente graves
- Úlceras refractarias
- Tabaquismo
- Necesidad de tratamiento continuado con AINE
- Úlceras gigantes
- Enfermos que han tenido complicaciones ulcerosas previas
- Necesidad de tratamiento anticoagulante
- Ancianos y enfermos con enfermedades asociadas graves que pueden hacer peligrosas las complicaciones ulcerosas o el tratamiento quirúrgico

**Indicaciones de tratamiento antisecretores de mantenimiento:**

- Si existen factores de riesgo de recidiva ulcerosa, hasta confirmar la erradicación de *H. pylori*
- Si existen factores de riesgo de recidiva ulcerosa y no se logra erradicar *H. pylori*
- Si existen factores de riesgo de recidiva ulcerosa en pacientes *H. pylori* negativos

118

pancitopenia. Cuando se precise el empleo concomitante de fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450, se recomienda el empleo de famotidina o nizatidina, que no interfieren con este sistema enzimático. Aunque no se han probado los efectos teratogénicos con estos fármacos, su empleo durante el embarazo y la lactancia debe reservarse sólo para aquellos casos en que se considere esencial.

Los IBP son fármacos generalmente bien tolerados y con una baja incidencia (< 4%) de efectos secundarios, entre los que destacan la diarrea, la cefalea, las náuseas y el prurito cutáneo. Aunque no se han demostrado efectos teratogénicos con estos fármacos, se recomienda no emplearlos durante el embarazo y la lactancia.

### Control endoscópico de la cicatrización ulcerosa

Se recomienda la realización de un control endoscópico de la cicatrización ulcerosa en las úlceras gástricas (independientemente del tamaño) y en las úlceras duodenales gigantes.

### Úlcera duodenal y gástrica refractarias

Se consideran úlceras refractarias aquellas que no han cicatrizado después de 8-12 semanas de tratamiento apropiado (la cifra de 12 semanas se considera más adecuada, especialmente para las úlceras gástricas). En estos casos, debe descartarse: persistencia o un falso negativo en el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori*, consumo de AINE, incumplimiento o cumplimiento inadecuado del tratamiento prescrito, úlceras con importante componente de fibrosis que dificulta la cicatrización, úlceras gigantes, úlceras de carácter neoplásico, consumo de tabaco y síndromes de hipersecreción gástrica. En el caso de demostrarse infección por *H. pylori*, con su erradicación se facilita la curación de las úlceras duodenales o gástricas refractarias.

Antes de indicar el tratamiento quirúrgico como alternativa al fracaso del tratamiento médico debe confirmarse la ausencia de infección por *H. pylori* y de consumo de AINE. Y dado el riesgo de que persista la úlcera refractaria tras el tratamiento quirúrgico, en estos

Tabla 10-6 Factores de riesgo para las úlceras por estrés

Ventilación mecánica  
 Coagulopatía  
 Shock  
 Sepsis grave  
 Traumatismo cerebral  
 Neurocirugía  
 Quemados graves  
 Tetrapléjicos  
 Fallo multiorgánico

119

pacientes se recomienda agotar todas las opciones médicas (incluido el ajuste individual de las dosis de IBP necesario para obtener una inhibición ácida eficaz) antes de indicar la cirugía.

### Úlceras por estrés

El tratamiento de las úlceras por estrés será similar al comentado en el apartado “Tratamiento antisecretor clásico de la úlcera péptica”. La profilaxis del desarrollo de úlceras por estrés no está indicada en todos los pacientes ingresados en unidades de críticos. Los candidatos serán los pacientes con situaciones de riesgo para el desarrollo de úlceras por estrés (tabla 10-6) y los pacientes ingresados en esas unidades con antecedentes de úlcera péptica, cirrosis hepática y fallo renal agudo. La profilaxis se puede realizar con sucralfato (1 g/6 h) en aquellos pacientes en los que sea posible la vía de administración oral. Sin embargo, en pacientes en los que la única vía de administración de medicamentos sea la parenteral, la ranitidina o los IBP son de elección.

### Complicaciones de la úlcera péptica

#### Hemorragia

El tratamiento de la hemorragia digestiva por úlcera péptica se describe en el Capítulo 9.

#### Perforación

Las perforaciones suelen corresponder en un 60% a úlceras duodenales y en un 40% a úlceras gástricas. Un tercio de las perforaciones están relacionadas con la administración de AINE, fundamentalmente en personas de edad avanzada. El tratamiento es quirúrgico. Sin embargo, en enfermos en los que la perforación parece poco importante (por lo general, úlceras penetradas) puede probarse inicialmente un tratamiento médico (fluidoterapia intravenosa, antibióticos y aspiración nasogástrica).

#### Obstrucción gástrica

Está relacionada, en la mayoría de los casos, con una úlcera pilórica o duodenal. Inicialmente se debe intentar resolver con tratamiento médico: colocación de sonda nasogástrica

y realización de un lavado de la cavidad gástrica para eliminar la mayoría de los restos allí acumulados, dejando posteriormente la sonda conectada a aspiración continua durante 3-5 días. Se administrará fluidoterapia intravenosa, se corregirán los desequilibrios hidroelectrolíticos y se administrarán IBP por vía intravenosa para disminuir la secreción gástrica y facilitar la cicatrización ulcerosa. En el caso de infección por *H. pylori* se recomienda iniciar además el tratamiento erradicador, pues ello favorece la resolución de la obstrucción. Cuando no hay respuesta al tratamiento médico se puede intentar la dilatación endoscópica con balón. Si no se logra la mejoría se recurrirá al tratamiento quirúrgico.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
Los IBP son los medicamentos más eficaces para el tratamiento antisecretor de la enfermedad ulcerosa péptica	1a	A
La erradicación de <i>H. pylori</i> logra la cicatrización ulcerosa y la práctica desaparición de las recidivas y las complicaciones ulcerosas	1a	A
Cuando no se logra erradicar <i>H. pylori</i> o en las úlceras <i>H. pylori</i> negativas el tratamiento debe ser con IBP	1c	A
La terapia erradicadora secuencial es más eficaz que la triple clásica	1a	A
Todos los IBP son equivalentes cuando se utilizan con dos antibióticos para erradicar <i>H. pylori</i>	1a	A
Son suficientes 7 días de tratamiento con IBP (junto con antibióticos) para cicatrizar la úlcera duodenal	1a	A
Son suficientes 7 días de tratamiento con IBP (junto con antibióticos) para cicatrizar la úlcera gástrica pequeña (< 1 cm)	4	C
La duración del tratamiento erradicador debe ser de 7 días en la úlcera péptica y de 10 días en la dispepsia funcional	2c	B
El tratamiento de rescate de <i>H. pylori</i> con levofloxacino es eficaz y seguro (incluso más que la cuádruple terapia)	1a	A

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert JP; Hp Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1.696-701.
- Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD003840.
- Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:791-815.
- Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J, Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:301-16.

- Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD004062.
- Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:795-804.
- Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1047-57.
- Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009;374:1449-61.
- Martín de Argila C, Boixeda D. Consideraciones prácticas en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:386-91.
- Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:647-54.

### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- El descenso de la prevalencia de la infección por *H. pylori* en las últimas décadas y el empleo cada vez más frecuente de gastroprotección con inhibidores de la bomba de protones en los pacientes tratados con AINE está provocando un incremento relativo de las úlceras no asociadas al microorganismo ni a estos fármacos. Es probable que estas úlceras "idiopáticas" sean de más difícil manejo.
- La ventaja del tratamiento erradicador "secuencial" sobre el estándar deberá confirmarse en distintos países antes de poder recomendar un cambio generalizado en la elección del tratamiento erradicador de primera línea.
- Si las combinaciones de rescate basadas en levofloxacino ratifican su superioridad (en cuanto a eficacia y seguridad) sobre el tratamiento cuádruple habitualmente recomendado, podrán ser consideradas de elección cuando fracasa el tratamiento erradicador de *H. pylori* inicial.



# Gastroenteropatía por AINE

M.T. Arroyo Villarino y A. Lanás Arbeloa

## CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES GASTROINTESTINALES ASOCIADAS A AINE

123

Los AINE constituyen uno de los grupos farmacológicos de uso más frecuente en la medicina actual. Aunque los mecanismos por los cuales estos fármacos son eficaces como analgésicos, antiinflamatorios y antitérmicos son diversos, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) es uno de los mecanismos clave, responsable tanto de los efectos terapéuticos como de los efectos adversos. Hoy se conoce que existen al menos 2 isoenzimas de ciclooxigenasa (COX); una de las isoformas denominadas COX-1 es constitutiva y responsable de la síntesis de PG y tromboxanos no sólo en el tubo digestivo, sino también en las plaquetas y los riñones, entre otros sistemas. La misión de estas PG en el tubo digestivo es la de mantener la homeostasis de la mucosa gastrointestinal. La otra isoenzima, la COX-2, es inducible y controla la síntesis de PG en situaciones de inflamación y su activación depende de la presencia de estímulos diversos como citocinas y lipopolisacáridos, entre otros. Hoy se conoce, no obstante, que en algunos sistemas, como el riñón, el sistema nervioso central y posiblemente el endotelio vascular, esta isoenzima se expresa en forma constitutiva. Los AINE no selectivos inhiben ambas isoformas y, por este motivo, su efecto beneficioso ha ido siempre asociado en uno u otro grado a la inducción de lesiones del tracto digestivo, cuando la capacidad de defensa de la mucosa no era compensada por otros mecanismos responsables de la defensa mucosa a la agresión repetida. El desarrollo de fármacos que inhiben de manera selectiva la COX-2 abrió una nueva línea en el tratamiento de los procesos reumatológicos y en el tratamiento de los procesos dolorosos e inflamatorios en general, sin descartar la posibilidad futura de tratamiento en la prevención del cáncer de colon y tratamiento de síndromes polipósicos. Estas expectativas, sin embargo, se han visto reducidas ante la evidencia de desarrollo de efectos secundarios de tipo cardiovascular (CV) graves con estos fármacos.

Las lesiones más frecuentes originadas por los AINE se dan en la mucosa gastroduodenal, pero todo el tramo digestivo, desde el esófago al recto, puede lesionarse. A nivel gastroduodenal el tratamiento con AINE origina el desarrollo de petequias, equimosis, erosiones, úlceras y eventualmente complicaciones como hemorragia digestiva (HD), perforación o estenosis. Las petequias, la equimosis y las erosiones aparecen en las primeras horas tras la ingesta del fármaco en la gran mayoría de las personas que toman AINE de manera aguda. Estas lesiones pasan desapercibidas, ya que son asintomáticas y desaparecen con el uso continuado de los AINE (posiblemente asociado a un proceso de adaptación mucosa). La aparición de una úlcera supone el fracaso de los mecanismos de adaptación y puede comprometer la vida del paciente por su riesgo adicional, pero diferente, de complicación. Los pacientes que toman

AINE incrementan el riesgo de complicación por un factor de 4 a 6. En términos absolutos, no más de un 1,5% de los pacientes que toman AINE desarrollan una complicación en un plazo de 6-12 meses. Durante ese período de tiempo un 15-30% desarrolla una úlcera gastroduodenal endoscópica y, al menos un 25%, dispepsia o síntomas abdominales persistentes. Existe una mala correlación entre la presencia de síntomas y la presencia de lesiones endoscópicas. La sensibilidad de los síntomas para predecir la presencia de lesiones gastroduodenales se sitúa alrededor del 25%, y una proporción superior al 50% de los pacientes que acuden a un hospital con HD no han tenido síntomas previos premonitorios.

Las complicaciones, entre los pacientes que son tratados con AINE, se dan tanto en el tracto digestivo superior (TDS) como en el inferior (TDI). Aproximadamente el 50% de los pacientes que acuden al hospital con HD o perforación gastrointestinal han tomado AINE o ácido acetilsalicílico (AAS) durante la semana previa al ingreso hospitalario. Es igualmente notable reseñar que evitar la vía de administración oral no reduce el desarrollo de complicaciones. De hecho, la administración por vía parenteral parece asociarse a un mayor riesgo de complicaciones y la administración por vía rectal parece inducir proctitis y ulceraciones rectales. En el TDI (intestino delgado y grueso), al margen de complicaciones como HD o perforación, se han descrito otras complicaciones asociadas a AINE, como son el desarrollo de estenosis anulares múltiples, enteropatía con pérdida de proteínas, inflamación difusa, ulceración múltiple, diverticulitis, entre otros, que muchas veces se manifiestan en forma de anemia con/sin diarrea acompañante. Con la utilización de cápsula endoscópica se ha observado que entre el 30 y el 50% de los pacientes que toman AINE desarrollan lesiones con pérdida de sustancia mucosa que no se evitan con la administración simultánea de antiulcerosos.

124

### DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES

Ya se ha señalado que los síntomas no predicen la existencia de lesiones y viceversa. Por ello, la única forma posible de evaluar la presencia/ausencia de lesiones gastroduodenales es mediante la práctica de una endoscopia del TDS. En el caso de aparición de una complicación como hemorragia, la endoscopia se debe practicar siguiendo los estándares para el control de la HD (véase el Capítulo 9). La sospecha de perforación obliga a la práctica de exploraciones radiológicas sin contraste, pero no de exploraciones endoscópicas, actuando en consecuencia de los hallazgos (cirugía si se confirma la exploración).

La evaluación del TDI ante la sospecha de lesiones por AINE incluye la práctica de colonoscopia y la cápsula endoscópica para evaluar el intestino delgado. Existen además otras exploraciones más sensibles para evaluar el daño de la función intestinal como es la determinación de permeabilidad intestinal mediante la medición de la excreción urinaria de ácido etilendiaminotetracético (EDTA) marcado tras su administración oral, pero estos tests que evalúan permeabilidad o inflamación intestinal no están generalizados en la práctica clínica y su aplicación queda más bien limitada a la investigación.

### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE COMPLICACIONES ORIGINADAS POR AINE

No todas las personas que consumen AINE presentan efectos secundarios gastrointestinales. Solamente una pequeña proporción de ellos desarrolla úlceras y otra más pequeña todavía presenta complicaciones. Los factores que pueden predisponer a un sujeto a pade-

**Tabla 11-1 Factores de riesgo aceptados para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales**

1. Historia previa ulcerosa
2. Historia de hemorragia digestiva previa
3. Edad > 60 años
4. Dosis altas de AINE
5. Utilización concomitante de 2 AINE, incluida dosis bajas de AAS
6. Utilización conjunta de corticosteroides
7. Utilización concomitante de anticoagulantes
8. Enfermedad concomitante grave

Muchos de estos factores incrementan el riesgo de manera independiente (1, 2, 3, 8); la asociación de tratamiento con AINE (que incrementa el riesgo por un factor de 4) potencia su efecto de manera adicional. Los factores 4, 5, 6 y 7 son específicos del uso o coadministración con AINE.

AAS: ácido acetilsalicílico.

cer una complicación asociada a la utilización de AINE están en general bien definidos y son un elemento clave a la hora de planificar estrategias de tratamiento y profilaxis (tabla 11-1). De todos ellos el más importante es la existencia de una “enfermedad ulcerosa” o de “complicación hemorrágica”. La edad es otro factor importante por el número de personas a las que afecta, con un incremento exponencial a partir de los 60 años. El riesgo es dependiente de la dosis para todos los AINE, y la mayor gastrolesividad de algunos fármacos (p. ej., ketorolaco, piroxicam) podría ser en parte debida a que su formulación hace que las dosis que se tomen sean siempre próximas a la dosis máxima recomendada.

El riesgo es dependiente de la dosis y no todos los AINE tienen el mismo riesgo. Entre los AINE tradicionales, diclofenaco, aceclofenaco e ibuprofeno son los que se asocian a un menor riesgo. Según los datos disponibles, los AINE denominados “coxib”, que inhiben de manera selectiva la COX-2, se asocian a una baja toxicidad gastrointestinal. De hecho, los estudios endoscópicos de úlceras gastroduodenales en poblaciones que padecen artrosis o artritis reumatoide señalan que son similares a placebo. Un reciente metanálisis llevado a cabo por la Colaboración Cochrane señala que el riesgo de complicaciones gastrointestinales altas asociado al uso de coxib se reduce un 50% cuando se comparan con AINE tradicionales. La limitación en el uso de estos fármacos viene dada por su riesgo CV. Los datos actuales señalan que los inhibidores de la COX-2 duplican el riesgo basal de sufrir eventos CV. Metanálisis de ensayos clínicos y estudios observacionales han confirmado que no sólo los inhibidores selectivos de la COX-2, sino la mayor parte de los AINE tradicionales se asocian a un incremento de este riesgo. Algunos AINE tradicionales han sido más estudiados que otros debido a su mayor nivel de prescripción en la práctica clínica, pero se cree que ninguno queda exento. De los AINE tradicionales, diclofenaco parece ser el más cardiotóxico. Mientras que la FDA sitúa a coxib y AINE tradicionales al mismo nivel, la EMEA sólo contraindica el uso de coxib en caso de haber padecido un evento CV previo. La infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo claramente definido para el paciente que inicia la toma de AINE. No parece ser, sin embargo, un claro factor potenciador del riesgo en pacientes que están tomando AINE de forma crónica. Sí parece claro, no obstante, que ambos son factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones y que la eliminación de uno de los dos no elimina el riesgo intrínseco asociado al otro factor.

Tabla 11-2 Consejos para reducir la toxicidad de AINE

Revisar indicación
Revisar la existencia de factores de riesgo. En caso positivo, realizar prevención
Utilizar dosis mínima eficaz
Emplear fármacos en prevención que hayan demostrado eficacia frente a úlcera gástrica y duodenal
Evitar asociación con anticoagulantes y dosis de corticosteroides > 10 mg de prednisona
Utilizar el AINE menos tóxico si es factible, entre los AINE clásicos: ibuprofeno, diclofenaco, etc.
Los coxib son una alternativa en seguridad gastrointestinal

## PREVENCIÓN DE LESIONES ASOCIADAS A AINE

Existe acuerdo generalizado en que la profilaxis se debe indicar únicamente en el paciente de riesgo, ya que sólo en esta población la prevención es coste-efectiva. Es importante señalar que el riesgo es acumulativo (la coexistencia de factores de riesgo aumenta el riesgo de padecer una complicación). Ante la prescripción de un AINE existen una serie de normas generales que ayudan a reducir los problemas y que se resumen en la tabla 11-2.

### ¿Qué fármaco utilizar?

La información disponible se basa en estudios diseñados para evaluar la eficacia de diferentes agentes antiulcerosos en la prevención de úlceras gastroduodenales. Misoprostol y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han demostrado que son eficaces en la prevención de complicaciones del TDS en estudios de hasta 6 meses de duración. Los estudios han tenido una aproximación diferente, misoprostol en prevención primaria (pacientes en su mayor parte sin historia ulcerosa previa) y omeprazol en prevención secundaria (pacientes que ya habían tenido una úlcera y HD previa). Ambos fármacos han sido igualmente efectivos en la prevención de úlceras gástrica y duodenal. Las dosis eficaces son de 200 µg/6 u 8 h para misoprostol y de 20 mg/día, en una sola toma, para omeprazol. Dosis menores no son aceptables. Misoprostol a dosis de 400 µg/día no fue efectivo en profilaxis secundaria de HD en pacientes *H. pylori* negativos que tomaban naproxeno. La tolerancia de ambos fármacos es diferente, ya que, a las dosis máximas efectivas, omeprazol es bien tolerado, pero misoprostol (sobre todo las dosis de 200 µg/6 h) puede asociarse a diarrea hasta en el 20% de los casos. Datos recientes señalan que, además de omeprazol, el resto de los IBP como lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol son efectivos en la prevención de úlceras gástricas y duodenales por AINE (lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol) y en la prevención de complicaciones por AAS a dosis bajas o con AINE en pacientes de riesgo (omeprazol, lansoprazol y esomeprazol).

### Utilización de inhibidores selectivos de la COX-2

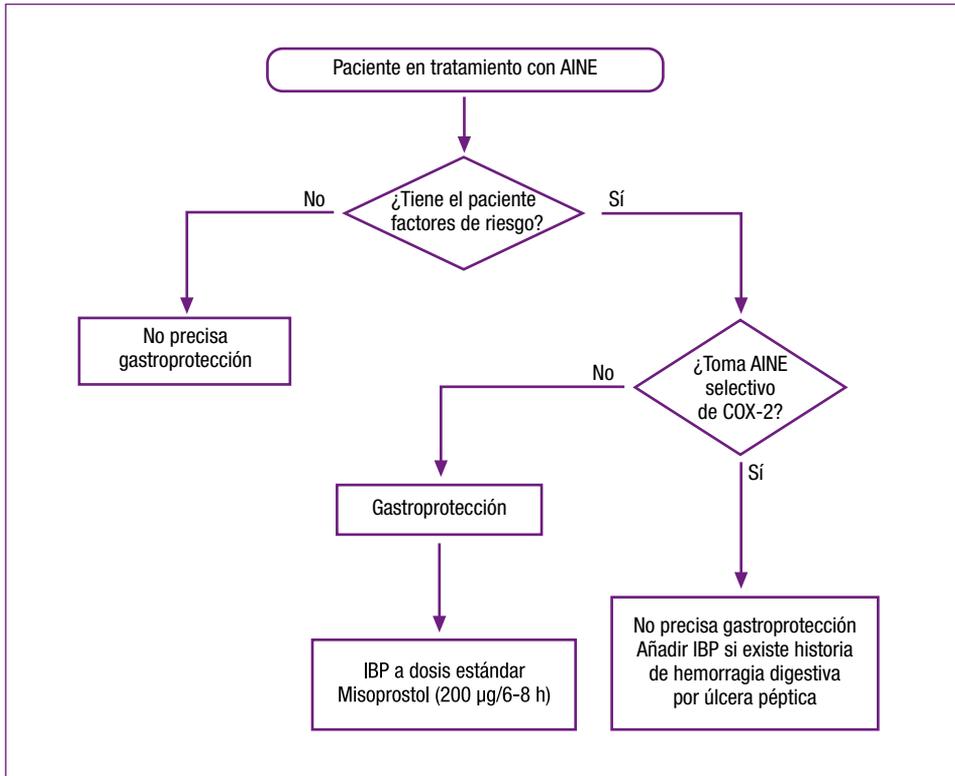
Los AINE que inhiben de forma selectiva la COX-2 inducen menos efectos secundarios del TDS y el TDI que los AINE clásicos y por ello están indicados en pacientes de riesgo sin necesidad de añadir gastroprotección. Los estudios señalan que la opción de administrar un coxib aislado o la combinación de un AINE y un IBP son igual de efectivas. Sólo en situaciones de máximo riesgo

(p. ej., pacientes con historia de hemorragia digestiva alta [HDA] por úlcera) es necesario añadir a la prescripción del coxib un IBP, con el objetivo de reducir al máximo el riesgo.

### ¿Se debe erradicar *H. pylori*?

En estudios epidemiológicos, los datos señalan que AINE y *H. pylori* funcionan como factores independientes para el riesgo de HD. Un metanálisis señala que el riesgo de padecer úlcera péptica en consumidores de AINE se incrementa por 1,8 en situaciones de infección por *H. pylori*. En estudios de intervención la erradicación no ofrece ventajas en cicatrización si ésta se efectúa con omeprazol u otros IBP. Tras la cicatrización, tampoco la erradicación es superior a la no erradicación en cuanto a evitar recurrencia de úlcera péptica o dispepsia, si se sigue utilizando AINE, por lo que el uso concomitante de IBP o misoprostol es necesario si existen factores de riesgo. La erradicación no evita una alta tasa de recurrencia de HD en el paciente con historia previa de HD por úlcera que ha seguido tomando AINE tras la cicatrización. Por todo ello, la erradicación de la infección por *H. pylori* no está indicada en el momento actual en el paciente que va a tomar AINE. Si ésta se efectúa, debe tenerse presente que esta actuación no es suficiente para reducir los efectos secundarios y se debe efectuar profilaxis efectiva, como ya se ha señalado.

Como resumen, la estrategia de profilaxis se expone en la figura 11-1.



**Figura 11-1.** Prevención de lesiones gastroduodenales por AINE. IBP: inhibidores de la bomba de protones.

## Pacientes tratados con ácido acetilsalicílico a dosis bajas o antiagregantes

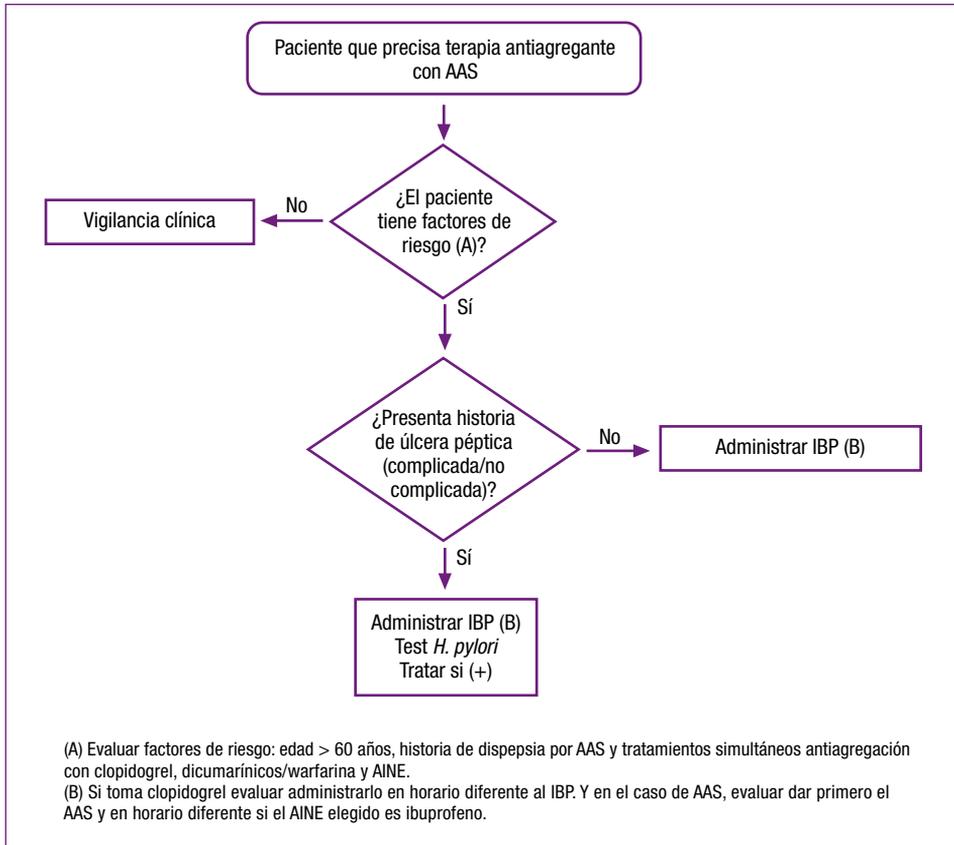
Es bien conocido que el AAS a dosis bajas aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas, sobre todo a nivel gastrointestinal, y hoy es el agente individual más frecuentemente involucrado en los ingresos hospitalarios por HDA. Los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos señalan que existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Entre los factores que aumentan este riesgo se encuentra la edad (sobre todo a partir de los 70 años), la historia previa ulcerosa y la coterapia con AINE u otros antiagregantes como clopidogrel. A pesar de ello, los beneficios del tratamiento con AAS exceden los riesgos y allá donde el riesgo puede reducir los beneficios CV, la coadministración de IBP en el paciente de riesgo, vuelve a inclinar la balanza a favor del beneficio CV. De hecho aun en situaciones de HD aguda se recomienda la reintroducción de AAS tan pronto como pase el evento agudo, en general antes del alta y, de manera más concreta, entre los 3-7 días tras la endoscopia terapéutica en pacientes con estigmas endoscópicos de alto riesgo. Este aspecto se expone con más detalle en el apartado del manejo de la HDA.

128

La coterapia de AAS con IBP se debe indicar en todo paciente que presente factores de riesgo gastrointestinal. Se recomienda igualmente la erradicación de *H. pylori* en pacientes con historia previa ulcerosa, debiendo luego seguir tratamiento con IBP, pues no está claro de momento que la erradicación sea suficiente.

Los problemas a la hora de seguir estas recomendaciones en la coprescripción de IBP se han visto alterados recientemente ante la sospecha de que la coprescripción de un IBP en pacientes CV con indicación de doble antiagregación (AAS y clopidogrel) aumenta el riesgo de recurrencia de nuevos episodios CV. La alarma se ha basado en estudios mecanísticos y estudios observacionales que indican que el clopidogrel y los IBP comparten algunas de las vías de metabolización hepática, lo que puede traducirse en una menor biodisponibilidad del metabolito activo del clopidogrel, lo que a su vez se podría asociar a una menor actividad plaquetaria. La confirmación de un incremento del riesgo de episodios CV en los primeros estudios observacionales ha desencadenado una fuerte corriente de opinión en contra del uso combinado de IBP con clopidogrel, hasta tal punto que la FDA y la EMEA emitieron sendos comunicados y llamaron a la precaución e incluso, en el caso de la FDA, a desaconsejar seriamente, el uso de IBP en estos pacientes. Si bien no existen todavía ensayos clínicos específicamente diseñados al respecto, los análisis *posthoc* de los ensayos disponibles señalan ausencia de incremento de accidentes vasculares (muerte CV, infarto de miocardio o ictus) entre los pacientes tratados con doble antiagregación e IBP y los que no tomaban IBP (concretamente omeprazol, el IBP que presenta aparentemente mayor interacción). Bien podríamos estar asistiendo a un cambio en la práctica clínica con repercusiones todavía desconocidas en cuanto al riesgo gastrointestinal, ya que uno de esos estudios confirma un mayor número de eventos gastrointestinales en el grupo que no se trató con IBP.

La otra cuestión de relevancia clínica es si hay diferencias entre los IBP, ya que los estudios mecanísticos indicaban que la interacción podría no ser un problema de clase, sino de IBP específicos, con omeprazol entre aquellos que causan una mayor interacción y con pantoprazol entre los que presentan menor o ausencia de interacción. Lo cierto es que dado que todos los IBP, en mayor o en menor grado, siguen rutas de metabolización hepática similares, no parece probable que estas "diferencias" sean suficientes para tener una repercusión clínica tan notoria. De hecho, el peor IBP señalado en la interacción metabólica con clopidogrel, omeprazol, no ha mostrado ninguna diferencia en los 2 estudios clínicos más recientemente publicados (fig. 11-2).



**Figura 11-2.** Algoritmo de tratamiento del paciente que precisa antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) sobre la base del riesgo gastrointestinal. IBP: inhibidores de la bomba de protones.

## TRATAMIENTO DE LAS LESIONES ASOCIADAS A AINE

Ante la presencia de úlcera gástrica o duodenal activa no existe contraindicación absoluta para el tratamiento con AINE o AAS, si éstos realmente se precisan. En esta situación la mejor terapia es el tratamiento con IBP a dosis estándar con el que se obtienen los mejores porcentajes de cicatrización. Esta afirmación es especialmente importante en el caso de úlcera gástrica. En situaciones de úlcera refractaria la mejor terapia es la eliminación del AINE, aunque se pueden intentar dosis más altas de omeprazol o la combinación de omeprazol y misoprostol sin garantía de éxito.

## PREVENCIÓN DE LESIONES EN EL TRACTO DIGESTIVO INFERIOR

Las evidencias sobre el riesgo de lesiones en el TDI son más escasas y todavía se desconoce la magnitud clínica del problema. No obstante, no hay dudas de que el consumo de AINE y AAS se asocia a lesiones y complicaciones de intestino delgado y colon. Las estra-

tegrías de prevención no están bien definidas, pero el uso de coxib parece ser la estrategia de elección en este contexto. Los estudios preclínicos y con cápsula endoscópica han señalado que celecoxib se asocia a un daño menor que la combinación de AINE tradicional más IBP. El estudio CONDOR ha demostrado menos efectos adversos, incluidos el descenso de Hb > 2 g/dl de probable origen intestinal en pacientes tratados con celecoxib frente a diclofenaco más IBP. Se han sugerido otras alternativas, como el uso de antibióticos, misoprostol o ácido 5-aminosalicílico, pero existe poca evidencia para su recomendación.

La administración de coxib a dosis bajas y por tiempo limitado a 15 días también parece asociarse a menor riesgo de recurrencia de brotes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
No realizar medidas de prevención en pacientes sin factores de riesgo	2a	B
Indicación de profilaxis en pacientes con factores de riesgo	1a	A
Indicación de IBP en prevención de úlcera por AINE	1a	A
Indicación de IBP en prevención de complicaciones por AINE	1b	A
Indicación de misoprostol (200 µg/6-8 h) en prevención de úlcera y complicaciones	1a	A
Indicación de coxib en pacientes con factores de riesgo	1a	A
Evitar uso de coxib en pacientes con riesgo CV	1a	A
Evitar uso de AINE en pacientes con patología cardíaca/renal	2a	B
Tratamiento con IBP pacientes con úlcera/dispepsia que toman AINE	1a	A
Erradicar <i>H. pylori</i> si historia previa ulcerosa y toma ácido acetilsalicílico a dosis CV	1b	A
Necesidad de IBP si historia previa ulcerosa y toma ácido acetilsalicílico a dosis CV	1a	A
Erradicar <i>H. pylori</i> si factores de riesgo y toma ácido acetilsalicílico a dosis CV	2a	B
Necesidad de IBP si factores de riesgo y toma ácido acetilsalicílico a dosis CV	2a	B

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1520-8.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352:1092-102.
- Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med.* 2001;344:967-73.

- Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2104-10.
- Chan KL, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376:178-9. Epub 2010 Jun 16.
- Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621-6.
- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al for the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1998;338:727-34.
- Hawkey CJ, Tullasay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet.* 1998;352:1016-21.
- Lanas A. Proton pump inhibitors and clopidogrel in a patient with cardiovascular risk factors: Cardiovascular versus gastrointestinal risk? *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:1-5.
- Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med.* 2006;38:415-28.
- Lanas A, Martin-Mola E, Ponce J, Navarro F, Pique JM, Blanco FJ. Clinical strategy to prevent the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:485-502.
- Rostom A, Muir K, Dubé C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:818-28.
- Yeomans ND, Tullasay Z, Juhasz L, et al for the Acid Suppression Trial. Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1998;338:719-26.

#### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Es necesario delimitar la magnitud del riesgo de lesiones por AINE y coxib en el tracto digestivo inferior.
- No está clara cuál es la interacción existente del riesgo gastrointestinal y cardiovascular a la hora de indicar los tratamientos.
- Deberían estudiarse las estrategias para implementar adecuadamente las medidas profilácticas en la práctica habitual.



# Tumores gástricos

E. Quintero Carrión y D. Nicolás Pérez

## CLASIFICACIÓN

133

El 90% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas, correspondiendo el resto a linfomas no hodgkinianos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y carcinoides. Los tumores benignos gástricos son poco frecuentes (pólipos adenomatosos, hiperplásicos) y su principal interés clínico radica en descartar su posible evolución hacia la malignidad.

## ADENOCARCINOMA GÁSTRICO Y DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

La estirpe celular del tumor (intestinal o difuso) no condiciona la estadificación ni el tratamiento de los adenocarcinomas gástricos (AG).

### Estadificación

La gastroscopia constituye la técnica de elección para el diagnóstico de los tumores gástricos (sensibilidad y especificidad del 99%). Tras la confirmación histológica del tumor debe realizarse estudio de extensión mediante examen físico, analítica básica, tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica y, eventualmente, la ultrasonografía endoscópica (USE). Esta última técnica permite determinar el grado de invasión parietal y la presencia de adenopatías regionales. En las neoplasias gástricas precoces, la USE permite conocer si existe invasión submucosa. Si la lesión sobrepasa la submucosa, se considera un AG avanzado. Ante la existencia de metástasis hepáticas o pulmonares deben tomarse biopsias dirigidas mediante ultrasonografía, laparoscopia o broncoscopia.

El examen laparoscópico, previo a la cirugía con intención curativa, puede ser útil en la estadificación de las neoplasias gástricas. Esta técnica permite detectar implantes tumorales peritoneales que pueden pasar desapercibidos en la TC abdominal, lo que puede traducirse en un ahorro de laparotomías innecesarias.

El pronóstico del AG depende del grado de afectación transmural del tumor (T), de la extensión a ganglios linfáticos (N) y de la presencia o no de metástasis a distancia (M). La clasificación más utilizada para determinar el estadio tumoral es la TNM (tabla 12-1). La técnica de elección para establecer la M es la TC toracoabdominal. La USE es superior a la TC en la estadificación T y N, mostrando una sensibilidad y especificidad del 85 y del 80%, respectivamente. Debe complementarse la técnica con una punción-aspiración en el mismo acto exploratorio siempre que sea posible. La combinación de TC abdominal y USE consigue precisar la estadificación del tumor en el 80% de los

casos. En caso de no estar disponible la USE o de duda diagnóstica, puede ser necesaria la laparotomía.

### Tratamiento

La cirugía es el único tratamiento eficaz para el AG y de la unión esofagogástrica. Estos tumores son potencialmente curables aun en presencia de afectación ganglionar, siempre que no exista afectación peritoneal o metástasis a distancia. En occidente, el diagnóstico se realiza tardíamente en la mayoría de casos, por lo que la supervivencia a 5 años apenas supera el 20%. Por el contrario, en Japón, gracias a las campañas de cribado poblacional, hasta un 50% de pacientes se diagnostican en estadios precoces, con una supervivencia superior al 85%.

134

### Adenocarcinoma gástrico y de la unión esofagogástrica

El tratamiento se plantea de forma curativa o paliativa en función del estadio tumoral (tabla 12-1).

#### Tratamiento con intención curativa (estadios 0-III)

En el AG pueden plantearse tres opciones de tratamiento: endoscópico, quirúrgico y adyuvante.

**Endoscópico.** Se aplica a tumores bien o moderadamente diferenciados con invasión mucosa o con invasión submucosa inferior a 500  $\mu\text{m}$  (incidencia de metástasis linfáticas < 6%). Existen 2 técnicas endoscópicas: la *mucosectomía*, indicada para lesiones de un tamaño inferior a 2 cm, y la *disección submucosa*, para lesiones de morfología no polipoide de tamaño igual o superior a 2 cm o de lesiones deprimidas de tamaño inferior a 1 cm. Se considera curativa una resección endoscópica cuando: a) la lesión es de tipo intestinal; b) no hay infiltración linfática o vascular; c) se trata de un carcinoma intramucoso de cualquier tamaño sin úlcera asociada o menor de 30 mm con úlcera asociada o con afectación de submucosa superficial (profundidad de invasión inferior a 500  $\mu$ ), y d) los márgenes horizontal y vertical están libres de tumor.

**Quirúrgico.** La resección quirúrgica constituye el tratamiento de elección para la mayoría de los AG. Existe controversia respecto al posible beneficio de la linfadenectomía D2 sobre la supervivencia. Podría ser beneficiosa en pacientes con edad inferior a 70 años, sin pancreatectomía o esplenectomía asociada, y con enfermedad N2 demostrada en la pieza quirúrgica. La realización de linfadenectomías más extensas (D3 o D4) se asocia a una mayor morbilidad postoperatoria. Para el AG localizado en el antro, la gastrectomía distal laparoscópica es una técnica emergente equivalente a la gastrectomía subtotal en términos de morbilidad perioperatoria, número de ganglios aislados en la pieza quirúrgica y supervivencia a los 5 años. Los pacientes operados por vía laparoscópica tienen una estancia hospitalaria más corta que los intervenidos mediante laparotomía.

**Tratamiento adyuvante.** En pacientes con AG, existen dos posibles pautas: a) la quimioterapia perioperatoria (incluye quimioterapia pre y posquirúrgica) con 3 ciclos de epirrubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo, y b) la radioquimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo. Ambas opciones mejoran la supervivencia global del AG.

**Tabla 12-1 Clasificación TNM (7ª edición, 2009) según el American Joint Committee on Cancer**

**Grado de afectación transmural (T)**

- Tis Tumor intraepitelial que no invade la lámina propia (carcinoma *in situ*, displasia de alto grado)
- T1 El tumor invade la lámina propia o submucosa (T1a: invasión de lámina propia; T1b: invasión de submucosa)
- T2 El tumor invade la capa muscular propia
- T3 El tumor afecta a la subserosa
- T4 El tumor perfora la serosa (T4a) o afecta órganos adyacentes (T4b)<sup>a, b, c</sup>

**Grado de afectación de ganglios linfáticos (N)**

- N0 No están afectados los ganglios regionales<sup>d</sup>
- N1 Afectación de 1 a 2 ganglios regionales
- N2 Afectación de 3 a 6 ganglios regionales
- N3 Afectación de 7 a 15 ganglios regionales (N3a) o más de 15 ganglios (N3b)

**Metástasis (M)<sup>e</sup>**

- M0 Ausencia de metástasis a distancia
- M1 Presencia de metástasis a distancia

**Estadificación del cáncer gástrico**

O	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
Tis N0 M0	T1 N0 M0 T1 N1 M0	T2 N0 M0 T2 N1 M0 T1 N2 M0	T3 N0 M0 T3 N1 M0 T2 N2 M0 T1 N3 M0	T4a N0 M0 T3 N2 M0 T2 N3 M0	T4a N1 M0 T4a N2 M0 T3 N3 M0	T4b N0-1 M0 T4b N2-3 M0	T4a N3 M0	M1

<sup>a</sup>Se consideran órganos adyacentes: bazo, colon transversal, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula suprarrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo.

<sup>b</sup>La extensión intramural al duodeno o esófago se clasifica por la profundidad de mayor invasión en cualquiera de estos órganos.

<sup>c</sup>El tumor que se extiende en los ligamentos gastrocólico o gastrohepático o en el eplion mayor o menor, sin perforación del peritoneo visceral es T3. En caso de perforación del peritoneo visceral que recubre estos ligamentos o el eplion mayor o menor, se debe clasificar como T4.

<sup>d</sup>N0 se debe usar si todos los ganglios linfáticos examinados son negativos para enfermedad tumoral, independientemente del número total de ganglios extirpados y examinados.

<sup>e</sup>No se considera apropiada la categoría Mx ya que la evaluación clínica de metástasis puede estar basada solamente en la evaluación clínica. En la afectación metastásica a distancia se incluye la siembra peritoneal, la citología peritoneal positiva y la afectación tumoral de eplion sin continuidad con el tumor primario.

El adenocarcinoma de la unión esofagogástrica tiene un peor pronóstico que el AG y no suele ser subsidiario de tratamiento endoscópico. Los tumores que invaden el esófago distal se pueden tratar mediante esofagectomía asociada a gastrectomía proximal y linfadenectomía regional, mientras que en los tumores localizados en la unión esofagogástrica o subcardiales debe realizarse una gastrectomía total y esofagectomía distal con abordaje abdominal. La extensión óptima de la linfadenectomía no está bien establecida, aunque se aconseja la disección de ganglios mediastínicos posteriores, celíacos, paracardiales, de la curvatura mayor y menor gástrica, de la arteria esplénica, de la vena renal izquierda y paraórticos, dado que el drenaje linfático de estos tumores suele corresponder a áreas de drenaje mediastínico, abdominal y retroperitoneal. En este tumor se puede aplicar el mismo

esquema de radioquimioterapia en régimen de adyuvancia que para el AG. La linfadenectomía asociada a un abordaje toracoabdominal no ha demostrado su superioridad en relación con el abordaje transhiatal.

### Tratamiento paliativo

En pacientes con enfermedad localmente avanzada e irreseccable, sin metástasis o con enfermedad potencialmente reseccable pero con alto riesgo quirúrgico, se recomienda radioquimioterapia. En caso de enfermedad metastásica las diferentes pautas de quimioterapia consiguen una tasa de respuesta del 10-20% y un incremento modesto (2-3 meses) de la supervivencia frente a la terapia de soporte. En el AG con estenosis pilórica puede intentarse la dilatación endoscópica de forma paliativa o la derivación quirúrgica.

En los tumores de la unión esofagogástrica pueden emplearse tratamientos endoscópicos con intención paliativa (inyección de alcohol, láser, gas argón, terapia fotodinámica, prótesis).

136

## LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO

Es un linfoma no hodgkiniano que representa el 5% de todas las neoplasias gástricas malignas. Se origina a partir del tejido linfoide de la lámina propia de la mucosa y submucosa gástrica, por lo que es muy sensible a la radioterapia y la quimioterapia. Histopatológicamente, más del 90% son linfomas de células B derivados de tejido linfoide asociado a la mucosa (linfomas MALT).

Aproximadamente un 45-50% son linfomas de bajo grado (infiltrado linfoide polimorfo de células centrocíticas alrededor de folículos linfoides reactivos formando "complejos linfoepiteliales") y el resto corresponden a linfomas de alto grado de malignidad (linfoma difuso de células grandes de tipo B o LDCGB). Existe una clara relación causal entre la infección por *Helicobacter pylori* y el linfoma MALT de bajo grado de malignidad. Excepcionalmente el linfoma intestinal tiene otra naturaleza (células T, linfoma de Burkitt o linfoma de células del manto).

### Diagnóstico y estadificación

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, seguido por náuseas, vómitos, astenia, anorexia y pérdida ponderal. La hemorragia digestiva puede observarse en el 20-30% de los pacientes siendo la obstrucción gástrica y la perforación infrecuentes. El diagnóstico de linfoma MALT gástrico exige descartar enfermedad sistémica (infiltración de médula ósea, adenopatías regionales, hígado o bazo). El estudio baritado y la endoscopia reflejan diferentes formas de crecimiento (pliegues engrosados, nodular múltiple, ulcerado o infiltrante), siendo la forma más característica el patrón de pliegues engrosados y erosionados. El diagnóstico se confirma mediante la toma de biopsias endoscópicas. La distribución parcheada y multifocal de la enfermedad obliga a tomar múltiples muestras en diferentes lugares, incluso de zonas de la mucosa gástrica aparentemente normal. Es aconsejable la utilización de pinzas que permitan obtener muestras de 5 mm o macrobiopsias con asa de polipectomía. Las técnicas de inmunohistoquímica o PCR son muy eficaces para demostrar la monoclonalidad de células B. Siempre que se diagnostique un linfoma MALT gástrico debe evaluarse la posibilidad de una infección por *H. pylori* (test del aliento, test de ureasa o histología).

La estadificación debe incluir: examen físico para descartar adenopatías periféricas o hepatosplenomegalia, hemograma y bioquímica, incluyendo LDH y  $\beta$ 2-microglobulina, TC cervical, tóraca, abdominal y pélvica, USE para identificación de invasión parietal y afecta-

**Tabla 12-2 Clasificaciones para la estadificación clínica y tratamiento del linfoma gástrico MALT**

Extensión de la enfermedad	Ann Arbor (1971) <sup>a</sup>	Musshoff (1977)	Tratamiento recomendado
Limitado a la pared gástrica, sin afectación ganglionar	IE	IE	Erradicación de <i>H. pylori</i>
Afectación ganglionar regional	IIE	IIE1	Erradicación de <i>H. pylori</i> Radioterapia <sup>b</sup> o rituximab <sup>b</sup>
Afectación ganglionar extrarregional infradiafragmática	IIE	IIE2	Rituximab ± poliquimioterapia
Afectación ganglionar infra y supradiafragmática	IIIE	IIIE	Rituximab + poliquimioterapia
Diseminación hematógena (afectación gástrica y de uno o más órganos extralinfáticos)	IVE	IVE	Rituximab + poliquimioterapia

<sup>a</sup>La clasificación de Ann Arbor no distingue entre afectación linfática regional o a distancia, aunque no se ha demostrado que el grado de afectación linfática tenga valor pronóstico.

<sup>b</sup>La radioterapia se administra en casos de fracaso al tratamiento erradicador. En casos de linfoma en estadio I o II sin evidencia de infección por *H. pylori*, se puede administrar tratamiento con radioterapia o rituximab.

ción de ganglios perigástricos, punción de médula ósea y examen faríngeo para descartar la infiltración ocasional del anillo de Waldeyer. La tomografía por emisión de protones (PET) no ha demostrado ser eficaz en la estadificación del linfoma MALT pero puede ser útil en el LDCGB. Se recomienda el estudio citogenético para la detección de 3 translocaciones específicas: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) y t(14;18)(q32;q21). La presencia de la translocación t(11;18) se asocia a la presencia de enfermedad extragástrica y es un predictor de mala respuesta a la quimioterapia, mientras que las translocaciones t(11;18)(q21;q21) y t(1;14)(p22;q32) pueden identificar casos que no respondan a la erradicación de *H. pylori*. La tabla 12-2 describe los diferentes sistemas de estadificación aplicables al linfoma gástrico.

## Tratamiento

El tratamiento del linfoma gástrico se debe aplicar teniendo en cuenta la presencia de infección por *H. pylori*, el tipo histológico y el estadio de la enfermedad (clasificación de Musshoff).

### Estadio I (limitado a la pared gástrica, sin afectación ganglionar)

El tratamiento es la erradicación de la infección por *H. pylori*, con un régimen similar a la que se aplica a los casos con úlcera péptica. Aunque se recomienda prolongar el tratamiento durante 14 días, no se ha demostrado que esta pauta sea superior a la de 7 días. Las tasas de erradicación pueden alcanzar el 75-98%, incluyendo los tratamientos de rescate. Tras la erradicación, se puede observar la reinfección en el 0,7-2% de pacientes siendo este hecho un factor de riesgo para la recurrencia del linfoma. Se recomienda realizar una prueba del aliento para confirmar la erradicación a los 2 meses del tratamiento y efectuar

gastroskopias seriadas cada 6 meses durante los 2 primeros años y posteriormente anual. Aunque se logre erradicar la infección, la remisión del linfoma puede retrasarse hasta 18 meses. En caso de persistencia de restos histológicos mínimos de linfoma, se aconseja una actitud expectante con gastroscopia y toma de biopsias cada 3 meses. Si no se consigue la erradicación de la infección, la radioterapia en monoterapia puede conseguir una tasa de remisión superior al 90%.

### *Estadio II (afectación ganglionar regional o extrarregional infradiafragmática)*

El tratamiento inicial es la erradicación de *H. pylori* consiguiendo una tasa de remisión aproximada del 40%. Si no se consigue la erradicación de la infección, la radioterapia es la opción terapéutica de elección consiguiendo una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años superior al 85%. En casos de ausencia de respuesta, se debe recurrir al rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 o a la poliquimioterapia.

138

### *Estadios III (afectación ganglionar infra y supradiafragmática) y IV (diseminación hematológica)*

La presentación del linfoma MALT en estos estadios es inusual. El tratamiento se basa en poliquimioterapia. En algunas series de casos, el tratamiento erradicador de *H. pylori* puede conseguir la remisión del linfoma pero la presencia de un componente monoclonal, independiente a la presencia de la bacteria, explica la escasa respuesta tras la erradicación de la infección por lo que se necesitan ensayos prospectivos y aleatorizados para recomendar esta opción terapéutica.

### *Linfoma difuso de células grandes de tipo B*

El tratamiento de elección es la combinación de poliquimioterapia (p. ej., esquema CHOP) asociada a rituximab. La tasa de supervivencia supera el 90% a los 10 años. Puede añadirse tratamiento erradicador de *H. pylori* con tasas de respuesta en aproximadamente el 60% de pacientes. La cirugía se reserva como tratamiento de rescate en caso de no responder a la quimioterapia o estar contraindicada, de la existencia de recidivas gástricas sin enfermedad diseminada, o en casos de perforación, hemorragia u obstrucción pilórica. Para el LDCGB, se ha recomendado el seguimiento endoscópico trimestral o semestral en los primeros 1-2 años, semestral en los años 3 a 5, y anual con posterioridad. La erradicación de *H. pylori* puede conseguir remisiones de la enfermedad en algunos casos pero no se puede recomendar este tratamiento en el LDCGB por las mismas razones comentadas en el linfoma MALT en estadios III y IV.

### *Linfoma MALT sin evidencia de infección por *H. pylori**

En esta situación, se postula que el linfoma puede ser consecuencia de la infección ocasionada por otras bacterias colonizadoras del estómago como *Helicobacter heilmannii* u *Okadaella gastrococcus*. No obstante, debe tenerse en cuenta la posibilidad de falsos negativos por el uso previo de antibióticos o inhibidores de la bomba de protones, por lo que debe realizarse una determinación serológica de anticuerpos frente a *H. pylori*. Se recomienda tratamiento antibiótico estándar (triple terapia), pero con un seguimiento más estrecho por la posibilidad de no obtenerse una respuesta adecuada. En ese caso, se recomienda la radio o la poliquimioterapia.

## TUMORES MESENQUIMALES: TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL, LEIOMIOMAS, LEIOMIOSARCOMAS Y SCHWANNOMAS

Los GIST incluyen un grupo de neoplasias mesenquimales benignas o malignas con un fenotipo mínimo o incompleto neural o biogénico. Constituyen el grupo más amplio de estos tumores, representando el 1-2% de las neoplasias gástricas. Proceden de las células intersticiales de Cajal, se localizan principalmente en estómago (60%) e intestino delgado (35%) y aparecen por lo general a partir de los 60 años de edad. La benignidad o malignidad de estos tumores viene determinada por su comportamiento a largo plazo (recidiva local o a distancia, invasión de estructuras vecinas) y puede sospecharse por sus características clínicas, morfológicas e histopatológicas.

Los leiomiomas y los leiomiomasarcomas son neoplasias procedentes del músculo liso. Suelen aparecer en la sexta década de la vida y afectan por igual a los dos sexos. Clínicamente, pueden ser asintomáticos si son de pequeño tamaño. En su evolución, pueden adoptar un patrón de crecimiento endogástrico, exogástrico, mixto, intramural o ulcerado.

Los schwannomas son neoplasias de origen neural (procedentes de los plexos nerviosos del tubo digestivo) y constituyen un grupo muy infrecuente de tumores. Pueden ser esporádicos o asociarse a neurofibromatosis (enfermedad de Von Recklinghausen), pudiendo ser en este contexto múltiples.

139

### Diagnóstico

Estos tumores se diagnostican en la mayoría de casos de forma incidental, en el transcurso de una gastroscopia por síntomas inespecíficos o por hemorragia digestiva franca u oculta. Un 50% de los GIST presentan diseminación metastásica (peritoneo, hígado) al diagnóstico inicial, no siendo infrecuente la aparición tardía de metástasis. La endoscopia puede mostrar una masa intraluminal, cubierta de mucosa normal o ulcerada (50% de casos). La biopsia endoscópica convencional es negativa en muchos casos, especialmente en tumores no ulcerados. La punción dirigida por USE obtiene mejores resultados. La estadificación de estos tumores requiere radiografía de tórax, TC abdominal y USE.

El examen inmunohistoquímico es esencial para el diagnóstico de los tumores mesenquimales. La positividad para CD117 y CD34 con hallazgos macroscópicos y microscópicos típicos y en un contexto clínico compatible sugiere el diagnóstico de GIST. Los leiomiomas presentan positividad para actina y desmina, y no expresan CD-117 en el examen inmunohistoquímico. Por su parte, los schwannomas suelen expresar la proteína S-100, enolasa neuroespecífica y vimentina, mostrando negatividad para CD-117 o CD-34.

La transformación maligna de los tumores estromales benignos es lenta y puede precisar un seguimiento superior a los 20 años.

### Tratamiento

La resección local es la técnica de elección, dado que estos tumores no afectan al sistema linfático durante su desarrollo. Lo más adecuado es efectuar una resección "en bloc" con intención curativa. En el caso de los GIST, debe indicarse siempre que ocurran algunas de las siguientes condiciones: paciente sintomático, presencia de hemorragia u obstrucción, o criterios de malignidad en la biopsia. Los tumores con tamaño inferior a 2 cm, si se confirma que dependen de la *muscularis mucosae* por USE y no tienen afectación local o a distancia, pueden researse mediante ligadura

endoscópica y resección con asa de polipectomía o mediante enucleación endoscópica. Otra opción en tumores pequeños (< 2 cm) sin signos de malignidad es el seguimiento endoscópico periódico anual.

Tras la resección completa de un GIST, la supervivencia a los 5 años se sitúa en un 50-60%. En casos de recurrencia posquirúrgica local o de metástasis al inicio de la enfermedad, la supervivencia es de 12 y 20 meses, respectivamente. A diferencia de los leiomiomas, los GIST son tumores radioquimiorresistentes. Aproximadamente, el 85% de los GIST portan mutaciones en el gen *KIT* o en el gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Estas mutaciones son un evento temprano en el desarrollo de los GIST y constituyen una diana terapéutica para los inhibidores de la tirosinasa, imatinib y sunitinib. Imatinib se administra por vía oral (400-600 mg/día), habiéndose descrito reducciones de más del 50% del volumen tumoral en el 53% de pacientes y estabilización de la enfermedad en el 30%. La respuesta al tratamiento puede ser monitorizada a las 24 h de su administración mediante PET. Entre los efectos secundarios de imatinib destacan: edema, náuseas, diarrea, mialgias, fatiga, cefalea, dolor abdominal o dermatitis. Está indicado en presencia de enfermedad metastásica o localmente irreseccable, y en las recurrencias locales. En estos casos puede conseguir una tasa de supervivencia a los 5 años próxima al 50%. La administración de imatinib debe mantenerse en el tiempo pues su suspensión tras un año de tratamiento se asocia a recaída temprana en el 80% de pacientes. En casos de intolerancia o resistencia al imatinib, se ha usado sunitinib como terapia de rescate.

140

## TUMORES CARCINOIDES

Para los tumores carcinoides véase el Capítulo 29.

## PÓLIPOS GÁSTRICOS

Se presentan aproximadamente en el 1-4% de la población a la que se le practica una gastroscopia diagnóstica. La mayoría son asintomáticos y se detectan de forma casual. Una minoría se presenta como una hemorragia digestiva u obstrucción. En población occidental, los pólipos más frecuentes son los de glándula fúndica (77%) seguidos de los hiperplásicos (70%), xantomas (4%), adenomas (3,7%) y pólipos fibroides inflamatorios (3%). Un 40-100% de pacientes con síndrome de Gardner o poliposis familiar adenomatosa presentan pólipos gastroduodenales que son mayoritariamente benignos. En el síndrome de Peutz-Jeghers es frecuente la presencia de pólipos hamartomatosos gástricos. Por la tendencia a la malignización de los pólipos en estos síndromes se aconseja el seguimiento endoscópico periódico.

El riesgo potencial de malignización en los pólipos hamartomatosos, adenomatosos y en la poliposis juvenil (tabla 12-3) hace aconsejable la extirpación de todos los pólipos por vía endoscópica para análisis histológico. Si el estudio histológico de la pieza de polipectomía revela la presencia de un tumor bien diferenciado confinado a la mucosa, la polipectomía es suficiente. En tumores indiferenciados o más extendidos debe realizarse una gastrectomía. Es conveniente la toma de biopsias gástricas múltiples en algunos subtipos de pólipos con el fin de descartar gastritis atrófica o metaplasia intestinal extensas así como cáncer gástrico sincrónico precoz.

Tabla 12-3 Manejo de los pólipos gástricos

Tipo de pólipo	Riesgo de cáncer	Tratamiento y seguimiento
Pólipo de glándula fúndica	Riesgo de displasia en la poliposis adenomatosa familiar	Polipectomía si tamaño > 1 cm. Considerar suprimir IBP Gastroscofia cada 3 años a partir de los 30 años de edad (poliposis adenomatosa familiar) Si displasia en pólipos de glándula fúndica, gastroscofia anual
Pólipo hiperplásico	Displasia en el 2% de pólipos, en especial los pólipos > 2 cm	Considerar erradicación de <i>H. pylori</i> . Polipectomía endoscópica si > 1 cm Realizar biopsias gástricas múltiples
Pólipo adenomatoso	Adenocarcinoma en el 50% de los pólipos > 2 cm	Polipectomía endoscópica Biopsias gástricas múltiples Descartar AG sincrónico (hasta en un 30% de pacientes) Gastroscofia anual si numerosos (PAF)
Pólipo hamartomatoso	Riesgo de cáncer gástrico en el 30% de pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers	Gastroscofia cada 2-3 años a partir de los 18 años de edad
Poliposis juvenil	Riesgo de cáncer gástrico en el 15-20% de pacientes	Gastroscofia cada 1-2 años Ofrecer colonoscopia simultánea para detección
Pólipo fibroide inflamatorio	Desconocido, probablemente ninguno	Polipectomía endoscópica. No precisa seguimiento
Xantoma	Ninguno	No precisa tratamiento. Puede asociarse a gastritis crónica
Páncreas heterotópico (cardial, antral)	Ninguno	Sólo tratar las lesiones astrales que produzcan obstrucción o pancreatitis. No precisa seguimiento

IBP: inhibidores de la bomba de protones. AG: adenocarcinoma gástrico; PAF: poliposis adenomatosa familiar.

## CRIBADO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER GÁSTRICO

Aunque existen muchas situaciones asociadas a un mayor riesgo de AG, prácticamente para ninguna de ellas se ha demostrado el beneficio del seguimiento para la detección precoz del tumor o en términos de ganancia en años de vida. El cribado del cáncer gástrico en países con baja incidencia del tumor es controvertido. Básicamente, la prevención se plantea en familiares de pacientes con cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) y en pacientes con infección por *H. pylori*.

En el CGDH, la detección de mutaciones germinales del gen de la E-caderina (CDH1), presentes en el 40% de los individuos pertenecientes a familias que cumplen los criterios de CGDH, identifica a individuos con un elevado riesgo (70%) de desarrollo de cáncer gástrico difuso. En estos casos, se aconseja la gastrectomía total profiláctica o el seguimiento endoscópico intensivo pues se ha demostrado la existencia de varios nidos de carcinoma intramucoso con células en anillo de sello en estos sujetos, que pueden ser detectables precozmente mediante gastroscopia con biopsias múltiples y cromoendoscopia con rojo Congo y azul de metileno. La gastrectomía total profiláctica se restringiría a varones a partir de los 20 años, mientras que en las mujeres debería retrasarse esta medida por los deseos genésicos de las portadoras de la mutación. Se debe tener presente que no todos los portadores de las mutaciones en el gen CDH1 desarrollarán neoplasia gástrica.

142

En el caso de la erradicación de *H. pylori* como terapia preventiva del cáncer gástrico, existen dudas sobre su potencial efectividad. La ausencia de estudios que demuestren una reducción de la mortalidad por cáncer gástrico tras la erradicación y la posibilidad de que existan cambios preneoplásicos en la mucosa gástrica no sensibles a la eliminación de *H. pylori*, hacen que actualmente no se acepte la erradicación poblacional de *H. pylori* como tratamiento preventivo del cáncer gástrico. En ciertos grupos de riesgo puede ser un tratamiento con beneficio potencial (sujetos asintomáticos con familiares de primer grado afectados de cáncer gástrico, antecedente de gastrectomía subtotal por úlcera o neoplasia gástrica, antecedente de resección endoscópica de neoplasia gástrica precoz, presencia de gastritis crónica atrófica, y la existencia de hipo/aclorhidria o inmunodeficiencia). En países con alta incidencia de AG, como Japón, el cribado poblacional mediante gastroscopia es útil para la detección precoz del tumor. No se ha establecido a qué edad se debería efectuar la erradicación de *H. pylori* aunque, en países con elevada prevalencia de cáncer gástrico, el cribado de la infección debería iniciarse 10-20 años antes de la edad a partir de la que se advierte un incremento de la incidencia en la población de dicho país. No se recomienda la erradicación en edad infantil por el mayor riesgo de reinfección. Con la evidencia disponible, es preferible erradicar la infección mediante triple terapia durante una semana para asegurar un mayor cumplimiento y disminuir la posibilidad de disbiosis intestinal y resistencias bacterianas. No se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* incremente el riesgo de esofagitis por reflujo, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
<b>Adenocarcinoma gástrico</b>		
Resección mucosa endoscópica	4	C
Gastrectomía + linfadenectomía D1 o D2	1b	A
Radioquimioterapia adyuvante	1a, 1b	A
Quimioterapia perioperatoria	1b	A
Quimioterapia paliativa	1b	A

Erradicación de <i>H. pylori</i> para prevención de lesión metacrónica tras resección endoscópica	1b	A
<b>Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica</b>		
Abordaje transhiatal frente a toracoabdominal	1b	A
Radioquimioterapia neoadyuvante + cirugía	1b	B
Quimioterapia neoadyuvante + cirugía	1b	B
Cirugía + radioquimioterapia adyuvante	1b	B
Tratamiento paliativo	1b	A
<b>Linfoma gástrico</b>		
Erradicación de <i>H. pylori</i>	1c	A
Rituximab ± poliquimioterapia	1b	A
Poliquimioterapia + radioterapia	1b	A
Radioterapia	1c	A
<b>Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)</b>		
Tratamiento con imatinib de GIST no resecables	1b	A
Tratamiento adyuvante de GIST resecables	1b	A
Tratamiento con sunitinib en GIST imatinib-resistentes	1b	A
Resección endoscópica de lesiones < 2 cm	4	C
<b>Pólipos gástricos</b>		
Erradicación de <i>H. pylori</i> para prevenir la recurrencia de pólipos hiperplásicos	1b	A

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

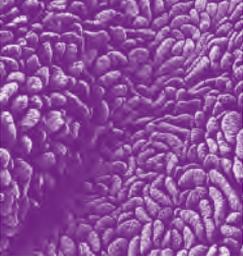
- Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1305-20.
- Carmack SW, Genta RM, Graham DY, et al. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:331-41.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472-80.
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372:392-7.
- Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, et al. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg.* 2010;97:868-71.
- Hartgrink HH, Van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:2069-77.
- Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:570-80.
- Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germline E-cadherine mutations. *N Engl J Med.* 2001;344:1904-9.
- Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch.* 2010;456:111-27.

- Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23:147-57.
- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:1729-37.
- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:453-62.
- Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg.* 2001;232:353-61.
- Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:510-4.
- Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1932-7; quiz 1938.

### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Se desconoce cuál es la mejor opción de tratamiento adyuvante para el adenocarcinoma gástrico: no existen estudios comparativos de las dos opciones terapéuticas (quimioterapia perioperatoria versus radioquimioterapia).
- Existe controversia sobre el beneficio de la linfadenectomía D1 o D2 sobre la supervivencia del adenocarcinoma gástrico.
- Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST no metastásicos y localmente irresecables pueden beneficiarse de la quimioterapia neoadyuvante basada en imatinib.
- No se ha establecido la pauta de seguimiento más adecuada en pacientes con linfoma gástrico en estadio II o en pacientes con restos histológicos mínimos de linfoma tras erradicación de la infección por *H. pylori*.
- Se desconoce cuál es la pauta más apropiada de seguimiento de la metaplasia intestinal y de la anemia perniciosa.

Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas



# Sección III

## Intestino



# Seudobstrucción intestinal, íleo y obstrucción

A. Accarino Garaventa y F. Azpiroz Vidaur

147

## CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La característica común de estos trastornos es un fallo en progresión anterógrada del contenido intestinal, bien por falta de permeabilidad de la luz intestinal bien por un fallo en la capacidad propulsiva de la pared del intestino.

### Obstrucción intestinal

La obstrucción intestinal es una alteración parcial o completa de la progresión del contenido intestinal por oclusión de la luz. Puede diferenciarse entre simple o estrangulada, dependiendo de si existe o no compromiso de la vascularización del intestino.

### Íleo paralítico

El íleo paralítico es un fallo en la propulsión intestinal que aparece de forma aguda en ausencia de obstrucción mecánica; es secundario a diversas causas y afecta a la contractilidad intestinal (tabla 13-1).

### Seudobstrucción crónica intestinal

La seudobstrucción crónica intestinal es un cuadro clínico bien caracterizado. Se debe a un fallo en la capacidad propulsiva del intestino y puede ser debido a una miopatía o una neuropatía visceral.

Tabla 13-1 Causas de íleo paralítico

Cirugía abdominal
Trastornos hidroelectrolíticos (hipopotasemia, hiponatremia)
Fármacos (opiáceos, fármacos colinérgicos, fenotiazinas)
Procesos intrabdominales (perforación, diverticulitis)
Hemorragia retroperitoneal (rotura de aneurisma abdominal)
Procesos inflamatorios retroperitoneales (pancreatitis aguda, pielonefritis)
Isquemia intestinal
Enfermedad torácica (neumonía, infarto agudo de miocardio)
Sepsis

Tabla 13-2 Causas de seudobstrucción crónica intestinal secundaria

**Enfermedades que afectan a la musculatura lisa:**

- Enfermedades del colágeno
- Distrofias musculares
- Enfermedades infiltrativas (amiloidosis, infiltración linfomatosa)

**Enfermedades neurológicas:**

- Ganglioneuromatosis intestinal
- Enfermedad de Chagas
- Enfermedad de Parkinson
- Pandisautonomía, síndrome de Shy-Drayer
- Accidente cerebrovascular y neoplasias

**Enfermedades metabólicas:**

- Hipertiroidismo
- Diabetes mellitus
- Hipoparatiroidismo
- Porfiria aguda intermitente

**Fármacos:**

- Narcóticos
- Antidepresivos tricíclicos
- Anticolinérgicos

**Miscelánea:**

- Gastroenteritis eosinofílica
- Enteritis rádica

148

*Miopatía visceral.* Se produce un fallo en la contractilidad (contracciones débiles e inefectivas) de la pared intestinal por una afectación de la musculatura lisa del intestino. Se caracteriza por presentar cambios que consisten en degeneración de las células musculares lisas y reemplazamiento por tejido fibroso o por la existencia de un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario que infiltra las capas musculares. Puede asociarse a afectación de la musculatura lisa de otras localizaciones como el tracto urinario

*Neuropatía visceral.* Se produce una desorganización de la contractilidad intestinal debida a una variedad de procesos, que pueden afectar a cualquier eslabón de la regulación nerviosa del intestino desde el plexo mientérico al sistema nervioso central. La neuropatía visceral se puede limitar al tracto gastrointestinal o asociarse a alteraciones en el sistema nervioso central o autónomo. Se caracteriza por presentar unas contracciones eficaces, pero con un patrón desorganizado y no propulsivo. Cuando afecta al sistema nervioso entérico se caracteriza por cambios degenerativos con alteraciones en el número o en la morfología de las neuronas del plexo mientérico rodeadas o no de infiltrado inflamatorio.

Tanto las miopatías como las neuropatías pueden dividirse, en cuanto al tipo de presentación, en familiares o esporádicas, y, en cuanto a la etiología, en primarias o secundarias, si el trastorno gastrointestinal forma parte de un proceso sistémico (tabla 13-2). En ocasiones pueden ser segmentarias, como en los casos de megaduodeno, pero suelen afectar al intestino delgado y/o al colon de forma global.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Estos trastornos producen unas manifestaciones similares de dificultad de tránsito intestinal, que pueden ser agudos o crónicos. El problema en estos pacientes es determinar cuál es la causa del cuadro, y los criterios diagnósticos dependen de la forma de presentación de signos y síntomas de obstrucción intestinal en ausencia de oclusión de la luz.

### Criterios diagnósticos en los cuadros agudos

Estos pacientes presentan un cuadro de detención del tránsito intestinal con distensión y timpanismo abdominal, y el proceso diagnóstico sigue una serie de pasos.

### Valoración clínica

El íleo adinámico cursa con detención del tránsito, distensión abdominal, vómitos y ausencia de ruidos intestinales a la exploración. Los pacientes presentan molestia abdominal por la distensión, pero no dolor de tipo cólico. El íleo adinámico se produce generalmente de forma refleja por un proceso irritativo y el proceso de base suele resultar evidente. Las causas más frecuentes son los procesos intrabdominales con irritación peritoneal, y aquí cabría incluir el íleo asociado a cuadros de abdomen agudo y el íleo postoperatorio. Otras causas pueden ser procesos retroperitoneales (hematoma, traumatismos vertebrales, afecciones urológicas), procesos torácicos (neumonías basales, traumatismos costales, infarto de miocardio), alteraciones humorales (hipopotasemia) y fármacos (especialmente los que afectan al sobre el sistema nervioso autónomo). A veces la relación causal no se establece a primera vista, como ocurre en caso de traumatismo vertebral.

Un caso especialmente frecuente es el íleo postoperatorio. Tras una intervención abdominal, sobre todo si se actúa sobre el tubo digestivo, se produce un período de parálisis intestinal transitoria. A veces este cuadro se prolonga más de 24-48 h, lo que constituye el íleo postoperatorio.

Los episodios agudos deseudobstrucción intestinal se manifiestan como un cuadro agudo de obstrucción intestinal con cierre intestinal, distensión y dolor abdominal, náuseas y vómitos, y generalmente precisa ingreso hospitalario de urgencia. Después de un tratamiento conservador con aspiración nasogástrica e hidratación intravenosa, el cuadro suele evolucionar favorablemente. Pueden existir antecedentes de episodios similares, porque se suelen repetir de forma recidivante, aunque la frecuencia de presentación varía mucho de un paciente a otro. Entre los episodios agudos los pacientes pueden quedar completamente asintomáticos o mostrar algún síntoma residual, como distensión abdominal, dolor o alteraciones del hábito deposicional.

Los pacientes con obstrucción intestinal presentan síntomas en principio indistinguibles de laseudobstrucción, aunque a veces la causa del cuadro puede presentar antecedentes o síntomas específicos. La obstrucción se puede deber a una hernia estrangulada, adherencias debidas a intervenciones previas, un vólvulo intestinal, carcinoma o una diverticulitis.

Es importante intentar determinar si la retención del tránsito es proximal, en intestino delgado, o distal, en el colon. A este respecto, los síntomas clínicos son orientativos. Los cuadros proximales suelen cursar desde el inicio con náuseas y vómitos y pueden seguir manteniendo emisión de gas o alguna deposición. En cambio, en los cuadros distales (generalmente por afectación del colon), el cierre intestinal suele ser evidente desde el principio, la distensión más pronunciada pero mejor tolerada y las náuseas y vómitos pueden

ser tardíos. La seudobstrucción que afecta exclusivamente al colon se denomina síndrome de Ogilvie. En la descripción original este síndrome se debía a un proceso retroperitoneal, pero realmente su etiología puede ser la misma que la de íleo paralítico y la de la seudobstrucción. El cuadro cursa con parálisis y distensión del colon.

### *Exploraciones complementarias*

La radiografía simple de abdomen muestra asas dilatadas y si se realiza en bipedestación se detectan niveles hidroaéreos, que son un criterio importante en el diagnóstico de estos cuadros. En caso de íleo paralítico se suelen evidenciar asas dilatadas con gas en el colon hasta la ampolla rectal. En caso de seudobstrucción hay que determinar si la afectación es predominantemente del intestino delgado o del colon. En caso de obstrucción intestinal la radiografía simple de abdomen puede mostrar asas de intestino dilatadas proximales a la obstrucción, con ausencia total o parcial de gas distalmente. Hay que tener en cuenta que en el 20-30% de los casos la radiografía puede ser normal o con alteraciones poco evidentes, particularmente en las obstrucciones altas de yeyuno proximal.

La tomografía computarizada (TC) es especialmente útil por su resolución. En la obstrucción intestinal se puede evidenciar la existencia de una zona de transición entre un asa proximal dilatada y otra distal de características normales. Si se sospecha que la causa puede ser cólica, se puede realizar una colonoscopia o un enema opaco. En caso de vólvulo se puede intentar la desvolvulación endoscópica, y en caso de seudobstrucción cólica, la administración de neostigmina intravenosa o la aspiración del contenido intestinal pueden resolver el cuadro.

### *Evolución*

En estos pacientes es importante determinar si existen signos de daño de la pared intestinal y de irritación peritoneal, porque en estos casos habrá que considerar una intervención quirúrgica de urgencia. El daño de la pared se puede producir por isquemia debida a la causa de la obstrucción o simplemente por la distensión y aumento de la tensión de la pared intestinal, sobre todo en caso de seudobstrucción cólica. Existe mayor peligro de isquemia cuando la dilatación del ciego sobrepasa radiológicamente los 12 cm.

Hay que valorar también el estado general del paciente, porque determinará el tratamiento. Muchos pacientes, en particular con seudobstrucción intestinal, evolucionan de forma favorable al tratamiento conservador y posteriormente se determina la causa del cuadro.

### **Criterios diagnósticos en los cuadros crónicos o tras la resolución de un cuadro agudo**

En los pacientes con síntomas crónicos que indican una obstrucción parcial del intestino hay que determinar si el cuadro se debe a un proceso que afecta a la luz intestinal o a una seudobstrucción. Estos pacientes presentan distensión y molestias abdominales, con o sin alteraciones del tránsito, o náuseas y vómitos. La intensidad de los síntomas varía mucho de un paciente a otro. En algunos casos con sintomatología inespecífica cabe la duda de si el cuadro puede ser debido a patología funcional, del tipo intestino irritable. En otros casos, los pacientes no toleran una ingesta adecuada y en los casos más graves ni siquiera toleran sus propias secreciones. Tras un episodio agudo pueden o no persistir síntomas residuales, pero en cualquier caso hay que estudiar al paciente para determinar cuál ha sido la causa del cuadro inicial.

### Pruebas de imagen

Si no se había realizado previamente, habría que realizar una TC abdominal. En función de los síntomas específicos podría ser útil la endoscopia alta o baja para visualizar la luz y la mucosa intestinal. Los estudios baritados se consideraron durante mucho tiempo la técnica de elección para diferenciar entre obstrucción mecánica yseudobstrucción. Cuando el intestino está muy dilatado es importante aspirar el máximo contenido intestinal mediante una sonda gástrica o intestinal; también se puede usar una sonda para inyectar contraste directamente en el intestino distal y así evitar la superposición de imágenes proximales. Actualmente esta técnica se va sustituyendo progresivamente por la TC o la resonancia magnética (RM) con o sin enteroclis. La RM tiene la ventaja de que no irradia, puede utilizarse como contraste un líquido no absorbible, como una solución de polietilenglicol, y permite valorar el tracto gastrointestinal (dilatación de asas intestinales, grosor de la pared, cambio de calibre de la luz) y la cavidad abdominal (patología renal, retroperitoneal o mesentérica) en una sola exploración.

Recientemente la utilización de la cápsula endoscópica ha mejorado de forma notable la detección de lesiones parcialmente oclusivas en todo el trayecto del intestino delgado. En estos casos en que se sospecha una suboclusión, habría que utilizar previamente una cápsula de prueba, que se desintegra en caso de quedar bloqueada y libera un contraste para permitir su localización (cápsula Patency).

151

### Manometría intestinal

Si todas estas pruebas son negativas y se sospecha unaseudobstrucción intestinal, está indicada una manometría intestinal. Utilizando una sonda intraluminal, se mide la presión simultáneamente en distintos puntos del duodeno y del yeyuno. De esta forma se pueden identificar varios tipos de patrones motores anormales, correspondientes a una miopatía, a una neuropatía o a una obstrucción intestinal. En caso de miopatía existe una disminución de la capacidad contráctil intestinal, pero con una organización de la actividad motora normal. En las neuropatías se produce el patrón opuesto: el intestino es capaz de generar contracciones de amplitud normal, pero la actividad está desorganizada. Por último, si existe obstrucción mecánica parcial del intestino, se detectan unas contracciones rítmicas que corresponden a un peristaltismo de lucha.

Si la manometría es normal, en principio se descarta una alteración de la motilidad, apoyando que pueda tratarse de un síndrome funcional como, por ejemplo, el intestino irritable. Sin embargo, no se puede excluir que estos pacientes tengan formas menores de alteración de la motilidad no detectables por manometría. Según la evolución clínica se repite la prueba al cabo de unos meses.

Si la manometría evidencia un patrón de tipo obstructivo, hay que sospechar que exista una oclusión mecánica parcial que ha pasado desapercibida en las exploraciones previas. En estos casos se deberá replantear la posibilidad de que se trate de una oclusión mecánica que haya pasado desapercibida en las exploraciones previas.

Si se detecta una alteración manométrica de tipo miopático o neuropático hay que determinar si existe una enfermedad de base y si otros segmentos del tubo digestivo (esófago, estómago, colon, ano-recto) están afectados. En casos graves muy seleccionados se puede confirmar el diagnóstico de miopatía o neuropatía intestinal por laparotomía o laparoscopia. Se realiza una revisión cuidadosa de la cavidad abdominal y, una vez confirmada la ausencia de alteraciones mecánicas, se toman biopsias de todo el grosor de la pared del intestino delgado. El estudio anatomopatológico es complejo y, por tanto, esta intervención sólo se debe programar en centros especializados de referencia.

Actualmente, desde el punto de vista histopatológico, la seudobstrucción puede dividirse en tres categorías:

- Neuropatías: cuando existe lesión funcional o estructural del sistema nervioso entérico y que puede ser de tipo degenerativo o inflamatorio.
- Mesenquimopatías o alteraciones de las células de Cajal.
- Miopatías: también de tipo inflamatorio o degenerativo.

## TRATAMIENTO

### Cuadro agudo

El tratamiento inicial del cuadro agudo depende de las repercusiones generales. En caso de intolerancia a líquidos habrá que realizar reposición hídrica y electrolítica intravenosa con control ácido-base. En caso de náuseas o vómitos se instaura aspiración nasogástrica. Se puede administrar medicación analgésica, evitando los opiáceos, con precaución de no encubrir un posible proceso de base. Si existen signos de toxicidad sistémica se administran antibióticos.

En caso de íleo paralítico se puede administrar metoclopramida (10 mg/4-6 h) y hay que identificar y tratar la posible causa desencadenante. Como se ha comentado antes, se plantea tratamiento urgente si existen signos de irritación peritoneal o empeoramiento del estado general. Si se diagnostica una obstrucción mecánica, se plantea tratamiento quirúrgico, urgente o en diferido, en función de la causa. Los casos de vólvulo de colon se pueden resolver mediante endoscopia.

En caso de seudobstrucción cólica la administración parenteral de fármacos que estimulan la motilidad del colon (neostigmina) puede resolver el cuadro. Neostigmina está contraindicada en pacientes con enfermedades cardíacas y antes de la primera administración se deberá realizar un electrocardiograma para descartar arritmias silentes. Por otro lado, es un fármaco seguro que no requiere especial monitorización durante su administración. Puede producir diarrea y dolor abdominal de tipo cólico tras su administración. En los casos en los que neostigmina no resulte efectiva se realizará descompresión del colon mediante endoscopia. Si la distensión persiste y existe riesgo de perforación por isquemia, habría que plantearse una descompresión quirúrgica (colostomía o cecostomía), o una colectomía si se aprecian lesiones isquémicas irreversibles.

### Cuadro de seudobstrucción crónica o recidivante

En cada caso hay que adaptar la frecuencia, la cantidad y la composición de la ingesta. Deben evitarse a toda costa intervenciones quirúrgicas en caso de que se presenten nuevos episodios agudos. Las alteraciones miopáticas son generalmente graves y suelen seguir un curso progresivo; la administración subcutánea de 50 µg de octreótido por la noche puede mejorar la propulsión y el sobrecrecimiento bacteriano. En caso de alteraciones neuropáticas están indicados los procinéticos del tipo cisaprida o cinitraprida. Los pacientes con componente de gastroparesia pueden mejorar con eritromicina intravenosa. Algunos pacientes con neuropatía presentan una enfermedad benigna con brotes agudos muy espaciados a lo largo del tiempo, o con síntomas crónicos bien tolerados y períodos de remisión. Las alteraciones asociadas pueden requerir un tratamiento específico. En caso de sobrecrecimiento bacteriano hay que administrar antibióticos no absorbibles por vía oral de forma cíclica. En los casos de miopatías o neuropatías inflamatorias estaría indicado tratamiento esteroideo e inmunosupresor (tabla 13-3).

Tabla 13-3 Fármacos utilizados en el tratamiento de laseudobstrucción intestinal

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis
Eritomicina	Macrólido agonista de la motilina	3 mg/kg i.v. antes de las comidas Poco utilizado por vía oral
Cisaprida	Agonistas de los receptores 5HT <sub>4</sub> Toxicidad cardíaca	5-10 mg antes de cada comida
Cinitaprida	Agonistas de los receptores 5HT <sub>4</sub> y 5HT <sub>1</sub>	1 mg antes de cada comida
Metoclopramida	Antagonista de los receptores D <sub>2</sub> central y periférico	10 mg/4-6 h i.v. 10 mg p.o. antes de las comidas
Octreótido	Análogo de la somatostatina Induce fases III de CMI	50 µg s.c. al acostarse
Neostigmina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa	0,5-2,5 mg i.v. en dosis única o cada 8 h

153

Los pacientes con clínica grave e intolerancia de la ingesta deben ser valorados en centros de referencia, porque su manejo es delicado. La nutrición enteral a través de una sonda nasoyeyunal con un ritmo de infusión lento y continuo puede permitir un aporte calórico suficiente. Con un manejo adecuado los casos graves con intolerancia alimentaria pueden evolucionar favorablemente y reiniciar la dieta oral. En los casos secundarios, el pronóstico también depende de la enfermedad causal. En los casos refractarios, una vez que se comprueba la tolerancia a la nutrición enteral, se puede implantar quirúrgicamente un catéter intestinal, a la vez que se realiza la toma de biopsias en el momento de la laparotomía (o laparoscopia) diagnóstica. Cuando el paciente no tolera sus propias secreciones es preciso asociar una gastrostomía o una enterostomía de descarga. La resección intestinal puede proporcionar mejoría en caso de dilatación segmentaria, pero generalmente estos procesos son difusos y la intervención puede deteriorar al paciente. La última solución para los casos más graves que no toleran la dieta enteral es la nutrición parenteral a domicilio. Cuando la nutrición parenteral domiciliar presenta complicaciones hepáticas, infecciosas o trombóticas graves se puede plantear un trasplante intestinal.

#### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
<b>Íleo paralítico</b>		
Tratamiento etiológico	1c	A
Tratamiento procinético intravenoso	1c	A
<b>Obstrucción mecánica</b>		
Tratamiento quirúrgico	1c	A
<b>Seudobstrucción crónica intestinal</b>		
Fase aguda:		
Dieta absoluta	1c	A

Sueroterapia	1c	A
Medicación procinética intravenosa	1b	A

**Seudobstrucción crónica intestinal**

Período intercrisis:		
Modificaciones dietéticas dependiendo del cuadro clínico	1c	A
Tratamiento procinético: cisaprida, octreótido	1b	A
Tratamiento del sobrecrecimiento: antibióticos por vía oral, en pauta única o cíclica	1c	A

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

154

Amiot A, Joly F, Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Messing B. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1262-70.

De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut.* 2004;53:1549-52.

De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, et al. Inflammatory Neuropathies of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology.* 2004;126:1872-83.

Di Lorenzo C. Pseudo-obstruction: current approaches. *Gastroenterology.* 1999;116:980-7.

Lindberg G, Törnblom H, Iwarzon M, Nyberg B, Martin JE, Veress B. Full-thickness biopsy findings in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Gut.* 2009;58:1084-90.

Malagelada JR, Distrutti E. Management of gastrointestinal motility disorders. A practical guide to drug selection and appropriate ancillary measures. *Drugs.* 1996;52:494-550.

Murr MM, Sarr MG, Camilleri M. The surgeon's role in the treatment of chronic intestinal pseudoobstruction. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:2147-51.

Pandolfino JE, Howden CW, Kahrilas PJ. Motility-Modifying agents and management of disorders of gastrointestinal motility. *Gastroenterology.* 2000;118:S32-S47.

Ponec RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med.* 1999;341:137-93.

Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Natural history of intestinal failure induced by chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Transplant Proc.* 2010;42:15-8.

Stanghellini V, Cogliandro R, De Giorgio R, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestation, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:440-452.

Vianna RM, Mangus RS, Tector AJ. Current status of small bowel and multivisceral transplantation. *Adv Surg.* 2008;42:129-50.

**PUNTOS DE INCERTIDUMBRE**

- El diagnóstico de laseudobstrucción intestinal se basa en excluir una oclusión mecánica y demostrar el trastorno de motilidad; en pacientes multioperados puede ser difícil determinar si las bridas o adherencias pueden tener un componente obstructivo.
- La manometría gastrointestinal es una técnica específica para detectar alteraciones de la motilidad, pero es poco sensible y en algunos casos no se puede establecer el diagnóstico de certeza.
- El tratamiento es de soporte y se basa en modificaciones dietéticas y medicación procinética. Los casos refractarios precisan nutrición parenteral de forma crónica. En estos casos el trasplante intestinal es un tratamiento curativo, pero todavía con alta morbilidad y mortalidad.

# Síndrome del intestino irritable

F. Mearin Manrique

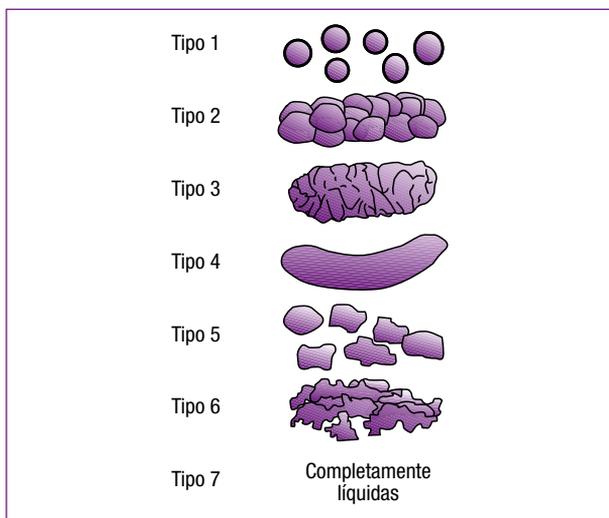
## DEFINICIÓN

155

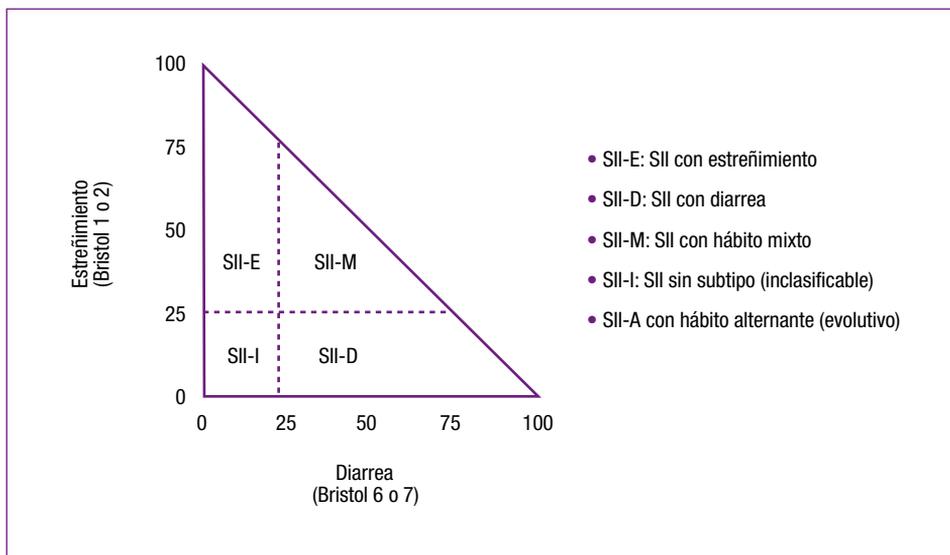
El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo que se caracteriza clínicamente por la asociación de dolor/molestia abdominal y alteraciones en el hábito deposicional. En la actualidad se cree causado por anomalías de la función digestiva, especialmente de la motilidad y de la sensibilidad, pero cada vez son más los datos que apoyan la existencia de fenómenos microinflamatorios. En la mayoría de los casos no existe un motivo conocido que origine el SII aunque puede estar relacionado con antecedentes estresantes, como el maltrato, o con haber padecido una gastroenteritis aguda. También existen datos que apoyan la influencia tanto de factores genéticos como ambientales o familiares.

Las manifestaciones clínicas del SII son muy variadas, pudiendo producirse diversas asociaciones de las distintas molestias. Además, es habitual que los pacientes aquejen también síntomas propios de otros trastornos funcionales, tanto digestivos como extradigestivos: dispepsia funcional, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, cistitis intersticial, cefalea tensional, etc.

Siguiendo las recomendaciones de Roma III, el SII se divide en varios subtipos de acuerdo con la consistencia de las deposiciones evaluada según la escala de Bristol



**Figura 14-1.** Escala de Bristol para evaluar la consistencia de las heces.



**Figura 14-2.** Subtipos de síndrome de intestino irritable (SII) de acuerdo con la escala de Bristol.

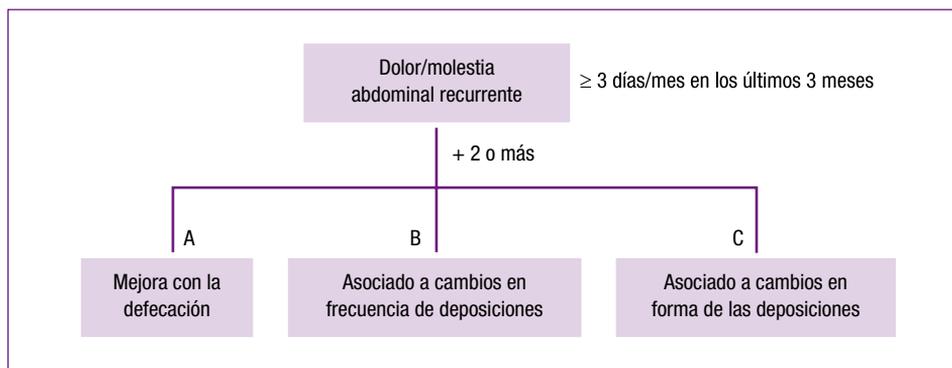
(fig. 14-1). Así, si más del 25% de las deposiciones corresponden a los tipos 1 o 2 se considera que el paciente padece SII con estreñimiento; si más del 25% de las deposiciones son del tipo 6 o 7 se considera que el paciente tiene SII con diarrea; si hay más del 25% de ambas (tanto 1 o 2 como 6 o 7) se establece el diagnóstico de SII con hábito deposicional mixto, y si hay menos del 25% de ambas se habla de hábito deposicional no clasificable. El término “alternante” se reserva para los cambios a lo largo de períodos prolongados (fig. 14-2). La estabilidad en el tiempo de los distintos subtipos es un tema de debate, pero el hecho fundamental es que la transición de estreñimiento a diarrea, o viceversa, es infrecuente, mientras que ambos subtipos pueden terminar o provenir del tipo mixto (o del alternante).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SII es clínico, ya que no existen alteraciones orgánicas ni hay ninguna prueba que pueda establecer su presencia de forma taxativa. Las exploraciones complementarias sirven para descartar otras enfermedades, y su elección dependerá de cuál sea la sospecha diagnóstica y de los factores de riesgo del paciente.

### Criterios diagnósticos

A lo largo del tiempo se han definido y utilizado diversos criterios con la intención de establecer un diagnóstico positivo del SII (criterios de Manning, Roma I, Roma II). Los criterios actualmente vigentes son los publicados en 2006 (Roma III); es decir, presencia de dolor o molestia abdominal recurrente durante al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses, asociado a 2 o más de los siguientes: a) mejora con la defecación; b) comienzo asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones, y c) comienzo asociado con



**Figura 14-3.** Subtipos de síndrome de intestino irritable (SII) de acuerdo con la escala de Bristol.

un cambio en la consistencia de las deposiciones. Además, las molestias deben estar presentes durante los últimos 3 meses y haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico (fig. 14-3).

### Realización de pruebas complementarias

La presencia de síntomas de alarma es poco sensible y específica para diferenciar al SII de las enfermedades orgánicas. Aún así, se considera que los síntomas o signos que condicionan la realización de exploraciones para descartar otras patologías son: alteraciones en la exploración física, diarrea continua y/o líquida, presencia de síntomas nocturnos, fiebre, anemia o pérdida de peso no intencionada, presencia de sangre en heces, e historia familiar de cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca.

Un número limitado de estudios de laboratorio parece ser lógico aunque su utilidad diagnóstica es escasa, incluyendo: a) hemograma; b) bioquímica sanguínea; c) velocidad de eritrosedimentación; d) estudio de heces (huevos, parásitos y sangre oculta); e) hormonas tiroideas, y f) anticuerpos para detección de enfermedad celíaca (antitransglutaminasa), especialmente en casos de SII con diarrea o SII mixto. Los estudios endoscópicos y las pruebas de aliento para la detección de intolerancia a la lactosa deben realizarse según las características clínicas individuales de cada paciente. Siempre que se realice una colonoscopia y exista diarrea deben tomarse biopsias para descartar la presencia de colitis microscópica.

Es recomendable que los médicos adopten un abordaje basado en evidencias para su evaluación diagnóstica y consideren la probabilidad preprueba para cada indicación específica. No obstante, aunque la probabilidad preprueba de identificar una lesión orgánica del colon en pacientes con síntomas de SII es baja, es aconsejable realizar una colonoscopia en sujetos mayores de 50 años con el objetivo de detectar cáncer de colon. La falta de respuesta a un tratamiento inicial de 6-8 semanas puede indicar la realización de estudios adicionales dependiendo del síntoma predominante. En caso de estreñimiento, el tránsito cólico, la manometría anorrectal o la expulsión con balón ayudarán a detectar una inercia cólica o un estreñimiento obstructivo. En enfermos con diarrea, el aspirado y biopsia duodenal son útiles para la investigación de *Giardia lamblia* o enfermedad celíaca, y las biopsias del colon cuando existe sospecha de colitis microscópica.

## TRATAMIENTO (figs. 14-4 a 14-6)

### Medidas generales

Algunos estudios han comprobado que establecer una adecuada relación terapéutica con el paciente se asocia con una disminución del número de visitas, una mayor satisfacción de este paciente e incluso una reducción de su sintomatología. Deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- Explicar claramente y con un lenguaje inteligible la enfermedad.
- Escuchar atentamente al paciente y determinar la comprensión de su patología y sus dudas (respondiendo a ellas).
- Establecer unos límites realistas y consistentes del pronóstico.
- Implicar al paciente en el tratamiento.

158

En cuanto a los cambios de estilo de vida, la realización de ejercicio físico, llevar una dieta equilibrada y dedicar un tiempo suficiente y adecuado para la defecación, podrían mejorar la calidad de vida de determinados pacientes, aunque no se dispone de evidencia científica sólida sobre estas intervenciones. Además, algunos pacientes pueden atribuir sus síntomas a factores dietéticos, por lo que suelen pedir recomendaciones. No hay evidencias de que existan alergias o intolerancias alimentarias específicas en el SII, por lo que no deben recomendarse las dietas de exclusión. Es cierto que el sorbitol (edulcorante), la cafeína, el alcohol, las grasas o la leche pueden exacerbar los síntomas. Aunque tradicionalmente se han recomendado los alimentos ricos en fibra para los pacientes con SII, su uso en los casos con diarrea es controvertido y no alivia el dolor abdominal, e incluso lo empeora.

### Tratamiento farmacológico

#### Fibra

Diversos estudios han evaluado los efectos de los diferentes tipos de fibra (solubles e insolubles) en la mejoría global y sintomática de los pacientes con SII; en general, mejora la sintomatología, a excepción del dolor abdominal. El efecto beneficioso sólo es evidente con la fibra soluble (ispágula, psilio) y no con la insoluble (salvado de trigo y fibra de maíz).

#### Laxantes

A pesar de que los laxantes estimulantes han demostrado su eficacia en el tratamiento del estreñimiento, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen su eficacia en el SII (con estreñimiento). En un ensayo clínico realizado en adolescentes con SII, el polietilenglicol mejoró el estreñimiento pero no el dolor abdominal.

#### Antidiarreicos

Loperamida es un tratamiento efectivo para la diarrea, pero sin diferencias respecto a placebo en la sintomatología global del SII o en el dolor abdominal. No debe usarse en pacientes con SII y estreñimiento, y emplearse con precaución en pacientes con SII que tienen un hábito deposicional mixto o alternante.

En ocasiones se utilizan de manera empírica las resinas de intercambio aniónico (colestiramina, colestipol) o codeína para tratar la diarrea del SII, pero no existen evidencias científicas de su utilidad.

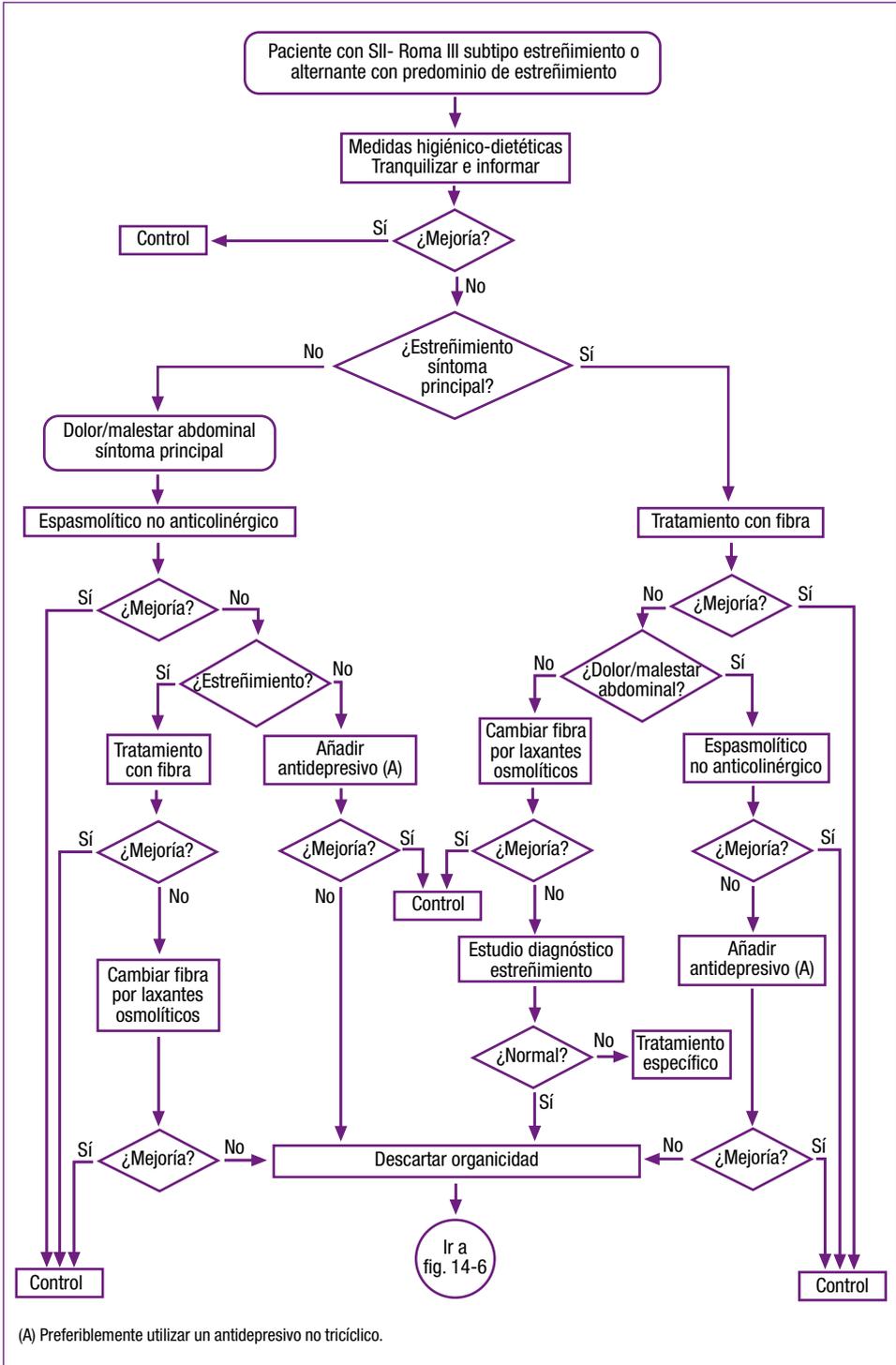


Figura 14-4. Algoritmo terapéutico del síndrome de intestino irritable (SII) con estreñimiento.

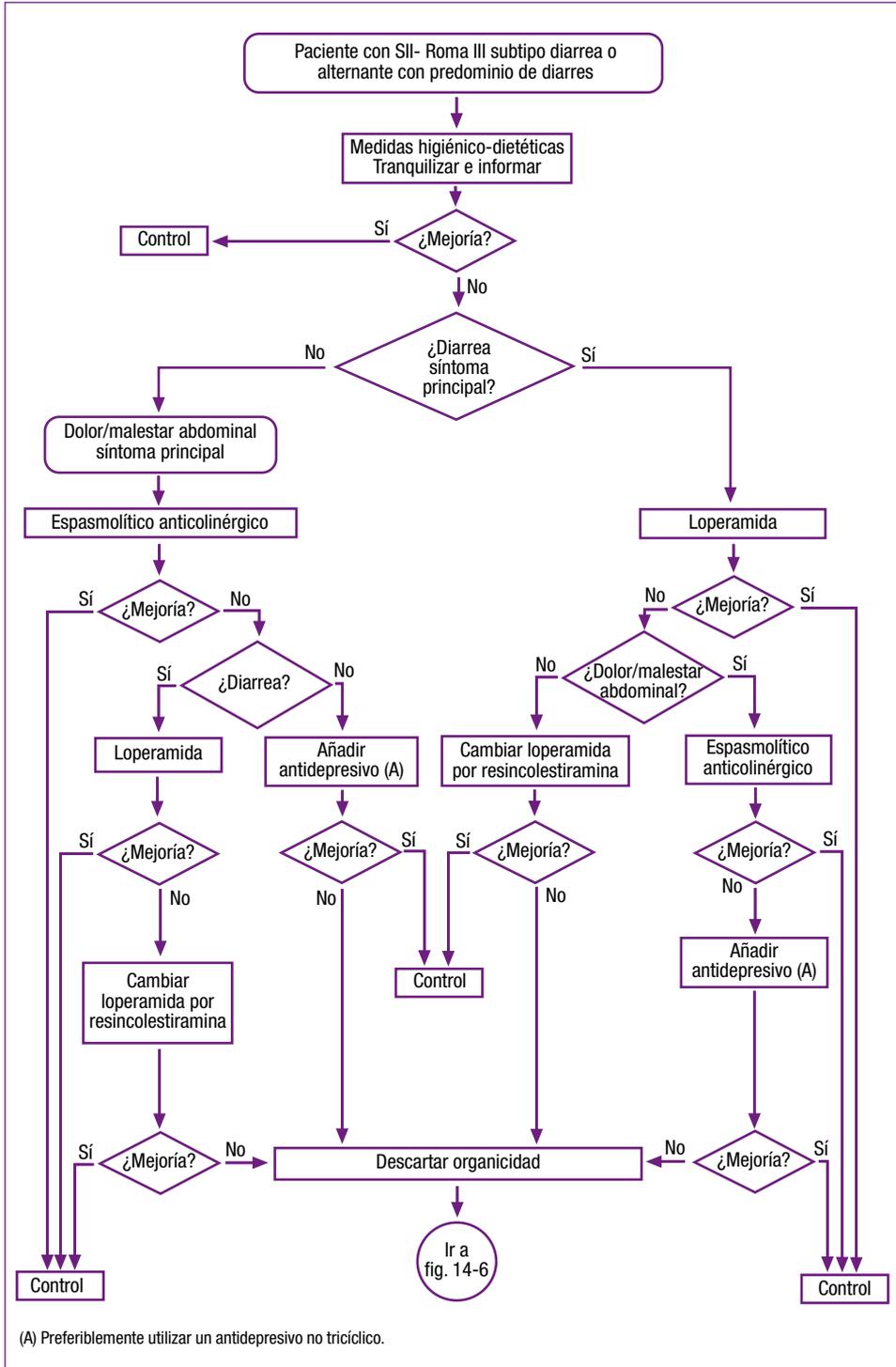
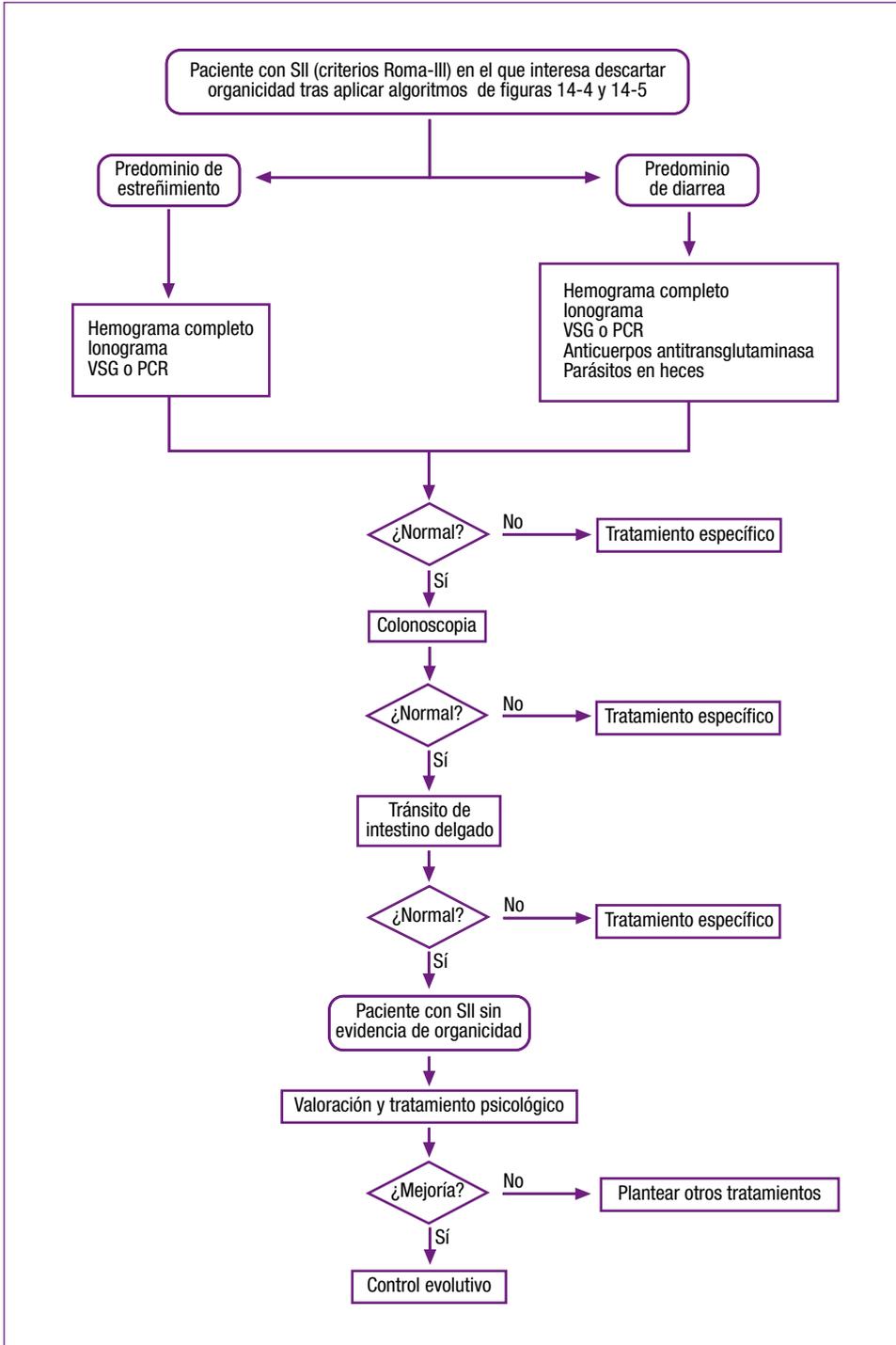


Figura 14-5. Algoritmo terapéutico del síndrome de intestino irritable (SII) con diarrea.



**Figura 14-6.** Algoritmo para excluir organicidad durante el tratamiento de pacientes con síntomas compatibles con síndrome de intestino irritable (SII).

Tabla 14-1 Nombres comerciales y dosis de los fármacos espasmolíticos más utilizados en España para el síndrome del intestino irritable

	Nombre comercial	Dosis
Bromuro de otilonio	Spasmocetyl	40 mg/8 h
Bromuro de pinaverio	Eldicet	50 mg/8 h
Bromuro de cimetropro	No disponible	
Mebeverina	Duspatalin	135 mg/8 h
Trimebutina	Polibutin	100 mg/8 h
Bromuro de butilescopolamina	Buscapina	10 mg/8 h

### Espasmolíticos

Una revisión sistemática analizó la eficacia de 6 fármacos (bromuro de cimetropro, bromuro de butilescopolamina, mebeverina, bromuro de otilonio, bromuro de pinaverio y trimebutina) y demostró una mejoría global del 38% en el grupo placebo y del 56% en el grupo tratado con espasmolíticos (OR: 2,13; IC95%: 1,77-2,58). El porcentaje de pacientes con mejoría del dolor fue del 41% en el grupo placebo y del 53% en el grupo de tratamiento y no hubo diferencias significativas en relación con los efectos adversos. No obstante, a dosis altas, los espasmolíticos con más acción anticolinérgica pueden provocar alteraciones visuales, retención urinaria, estreñimiento y/o sequedad de boca. Los nombres comerciales de los fármacos más utilizados y las dosis recomendadas se muestran en la tabla 14-1.

### Fármacos que actúan sobre los receptores de serotonina

#### Agonistas de los receptores 5HT<sub>4</sub>

Los agonistas 5HT<sub>4</sub> estimulan el reflejo peristáltico, aumentan el tránsito intestinal y parecen reducir la sensibilidad visceral. Hace unos años se desarrolló y comercializó en diversos países (no en España) tegaserod, un agonista parcial de los receptores 5HT<sub>4</sub>. Diversos estudios confirmaron una mejoría de los síntomas globales gastrointestinales en mujeres con SII subtipo estreñimiento, pero la aparición de efectos adversos cardiovasculares (coronarios y cerebrales) motivó su retirada.

Actualmente se están realizando estudios con otro agonista 5HT<sub>4</sub>, prucaloprida, tanto en estreñimiento como en SII con estreñimiento.

#### Antagonistas de los receptores 5HT<sub>3</sub>

Alosetrón es un fármaco antagonista 5HT<sub>3</sub> no comercializado en España que enlentece el tránsito cólico y aumenta el umbral de percepción durante la distensión del colon. Su eficacia fue demostrada, pero la aparición de efectos adversos graves, en especial de colitis isquémica, paralizó su comercialización en muchos países. Nunca estuvo disponible en España y lo está de forma restringida en EE.UU.

### Antidepresivos

#### Antidepresivos tricíclicos

Se han utilizado por su efecto antinociceptivo más que por su acción antidepresiva. Se utilizan a dosis menores que para el tratamiento de la depresión, por lo que disminuyen sus

**Tabla 14-2** Recomendaciones de uso práctico de algunos antidepresivos en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (a utilizar especialmente cuando predomina el dolor)

Fármaco	Mecanismo de acción	Tipo de SII a utilizar	Dosis
Amitriptilina	ADT	SII-D	10-25 mg/d
Desipramina	ADT	SII-D	50-150 mg/d
Paroxetina	IRS	SII-E	10-30 mg/d
Citalopram	IRS	SII-E	10-30 mg/d
Venlafaxina	IRS-NE	SII-E o D	37,5-75 mg/d

ADT: antidepresivo tricíclico; IRS: inhibidor de la recaptación de serotonina; IRS-NE: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; SII-D: síndrome del intestino irritable con diarrea; SII-E: síndrome del intestino irritable con estreñimiento.

efectos secundarios. Una revisión sistemática concluyó que los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, mianserina, trimipramina) son superiores al placebo en el tratamiento del SII (número de pacientes que es necesario tratar [NNT]: 4; IC95%: 3-6). Están indicados especialmente en SII con diarrea.

#### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Fluoxetina no parece mejorar la hipersensibilidad visceral a la distensión rectal, ni el dolor abdominal en pacientes con SII. Con paroxetina el bienestar general mejoró en un 63% de los pacientes frente a un 26% en los tratados con placebo. Una revisión sistemática que incluía 5 ensayos clínicos concluyó que este tipo de fármacos son superiores al placebo (NNT: 3,5). Indicados especialmente en SII con estreñimiento.

Los tipos, indicaciones y dosis de antidepresivos se muestran en la tabla 14-2.

#### Antibióticos

Basado en la existencia de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en un cierto número de pacientes con SII, se ha ensayado su tratamiento con diversos antibióticos: neomicina, metronidazol, claritromicina, rifaximina. Los datos más concluyentes se han obtenido con rifaximina, un antibiótico con mínima absorción (inferior al 1%) y un buen perfil de eficacia/seguridad. Se ha comprobado que mejora los síntomas globales y la hinchazón abdominal, especialmente en pacientes con SII y diarrea. La dosis es de 1.200-1.600 mg/día durante 10-14 días, y el beneficio clínico parece persistir hasta 3 meses.

#### Prebióticos

Los datos sobre la utilidad de los prebióticos en el SII son controvertidos. Está claro que no todos los probióticos son eficaces ni en todos los casos. Parecen aliviar la hinchazón abdominal y mejorar la sintomatología global. Son necesarios más estudios, bien diseñados y con un número suficiente de pacientes, que confirmen su papel en el SII.

#### Tratamiento psicológico

Se han evaluado diversas intervenciones psicológicas en los síntomas somáticos del SII, tales como la terapia cognitiva-conductual, la conductual y la psicodinámica breve, demos-

trando una mejoría significativa en la sintomatología y en la capacidad de los pacientes de afrontar su enfermedad. No obstante, algunos de estos estudios son de baja calidad metodológica y no permiten obtener resultados concluyentes. Por su parte, la hipnosis es capaz de modificar el umbral perceptivo visceral y conseguir una mejoría clínica a corto y largo plazo. Las evidencias disponibles sobre la utilidad de la hipnosis se apoyan en varias revisiones sistemáticas y metanálisis.

### Fármacos en desarrollo

En la actualidad se están investigando diversos fármacos, unos de acción periférica y otros con acción tanto periférica como central. Entre los primeros se incluyen agentes que actúan sobre la secreción de cloro en el colon, bloqueadores de los canales del calcio, antagonistas opiáceos periféricos y moduladores de los receptores de motilina. Entre los segundos están nuevos agentes serotoninérgicos, antagonistas de la hormona de liberación de corticotropina y moduladores autonómicos.

Es probable que en un futuro no lejano se disponga en Europa de dos fármacos para el SII con estreñimiento: lubiprostona y linaclotida. El primero de ellos es un activador selectivo de los canales C-2 de cloro, mientras que el segundo actúa a través de los receptores de guanilato-ciclasa.

### Otros tratamientos

Uno de los tratamientos más extendidos para el SII es el aceite de menta, fabricado a partir de extractos de esta planta medicinal (*Mentha x piperita* L.). Los estudios a este respecto son de baja calidad metodológica; no obstante, un estudio metanalítico mostró una mejoría global al compararlo con placebo. Entre los posibles efectos adversos (11-36% de los pacientes) se encuentran pirosis, quemazón perianal, visión borrosa, náuseas y vómitos.

Las hierbas medicinales chinas también se han utilizado en el tratamiento del SII. Hay algún ensayo clínico y un metanálisis que sugieren su eficacia pero la multitud de componentes de las hierbas, la heterogeneidad de los estudios y su modesta calidad metodológica dificultan la interpretación de los resultados.

No se ha demostrado la utilidad de la acupuntura, mientras que el yoga parece mejorar la sintomatología autonómica, pero la respuesta sintomática en pacientes con SII y diarrea es semejante a la obtenida con loperamida.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
Una relación médico-paciente satisfactoria mejora la respuesta al tratamiento de los pacientes con SII	1c	A
La fibra soluble (ispágula, psilio) es apropiada para el tratamiento del estreñimiento asociado al SII, aunque no consigue una mejoría global	2b	B
Los laxantes podrían estar indicados en los pacientes con estreñimiento asociado al SII	2b	B

Loperamida es efectiva en el tratamiento sintomático de la diarrea asociada al SII, aunque no consigue una mejoría global	2b	B
Las resinas de intercambio aniónico pueden mejorar la diarrea asociada al SII	√	
Los espasmolíticos mejoran el dolor abdominal del SII	2a	B
Los antidepresivos tricíclicos son eficaces en el tratamiento del SII	1a	A
Los antidepresivos ISRS son eficaces en el tratamiento del SII	1a	A
La terapia cognitiva-conductual y los programas educativos multidisciplinares podrían ser eficaces en el SII	3a	B
Los probióticos han mostrado resultados inconsistentes pero prometedores en el tratamiento del SII	4	C
Los antibióticos no absorbibles son superiores al placebo en el SII	1b	A

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:S7-26.
- Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An Evidence-Based Systematic Review on the Management of Irritable Bowel Syndrome American College of Gastroenterology Task Force on IBS. *Am J Gastroenterology.* 2009;104:S1-S35.
- Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipram versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2003;125:19-31.
- Ford A, Talley N, Schoenfeld P et al. Efficacy of psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103 (suppl 1): S477 (1219).
- Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EA, Moayyedi P Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2009;58:367-78.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable. *Guía de Práctica Clínica. Síndrome del Intestino Irritable. Manejo del paciente con síndrome del intestino irritable.* Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2005.
- Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, et al. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1253-69.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480-91.
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59:325-32.
- Pimentel M, Park S, Mirocha J. Effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:557-63.
- Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:355-61.
- Qartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 (2): CD003460.
- Tack J, Fried M, Houghton LA, et al. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome: a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:183-205 .
- Webb AN, Kukuruzovic RH, Catto-Smith AG, et al. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4) CD005110.

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Se necesitan criterios clínicos más sensibles y específicos para establecer el diagnóstico de síndrome del intestino irritable.
- La respuesta terapéutica en el síndrome del intestino irritable dista de ser perfecta y se precisan nuevos tratamientos, eficaces y seguros.
- Es necesario realizar más estudios para conocer la verdadera utilidad de los antibióticos, los probióticos y las terapias psicológicas en el síndrome del intestino irritable.
- En la actualidad se están investigando diversos fármacos, unos de acción periférica y otros con acción tanto periférica como central; su eficacia está por demostrar.

# Megacolon congénito y adquirido

J. Serra Pueyo y M. de Diego Suárez

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El megacolon se define como la dilatación (aumento de diámetro) anormal del colon, y se puede clasificar en megacolon congénito y adquirido.

167

### Megacolon congénito

También llamado megacolon agangliónico o enfermedad de Hirschsprung. Se caracteriza por la ausencia, en un segmento intestinal, de las células ganglionares de los plexos mientéricos y submucosos del sistema neuroentérico. Se atribuye a la falta de migración de las células de la cresta neural en etapas precoces de la vida fetal. Afecta a 1 de cada 5.000 recién nacidos vivos y predomina en el sexo masculino (4:1). Afecta siempre al recto y se extiende en continuidad y en sentido proximal, afectando una longitud variable del colon e incluso hasta del intestino delgado. Pero en el 75-80% de los casos la afectación es recto-sigmoidea. En el segmento intestinal patológico se produce pérdida de la actividad motora peristáltica normal junto con un incremento importante del tono de la pared intestinal que resulta en obstrucción funcional grave. Como consecuencia de la obstrucción, el intestino proximal sano se dilata y acumula gran cantidad de contenido fecal, adquiriendo el aspecto de megacolon típico de los casos avanzados y no tratados.

### Megacolon adquirido

El megacolon adquirido puede tener múltiples etiologías (tabla 15-1) y clínicamente puede presentarse de forma crónica o aguda. La primera de ellas es la más frecuente y se caracteriza por la presencia de estreñimiento crónico, a veces asociado a distensión abdominal, taponamiento de heces, y en ocasiones incontinencia anal por rebosamiento.

La forma aguda puede producirse en el contexto de una inflamación cólica grave (megacolon tóxico en pacientes con colitis ulcerosa o infecciosa), o de una obstrucción mecánica aguda. Existe también una forma idiopática en el contexto de cirugía abdominal, traumatismos o alteraciones metabólicas agudas (seudobstrucción cólica aguda o síndrome de Ogilvie).

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### Sospecha clínica

Se debe sospechar megacolon cuando un paciente presenta signos de obstrucción cólica: estreñimiento, distensión abdominal, timpanismo, y en ocasiones vómitos fecaloideos

Tabla 15-1 Causas de megacolon adquirido

**Idiopático, agudo o crónico****Enfermedades neurológicas:**

- Seudobstrucción intestinal neuropática
- Formas familiares, síndrome de encefalopatía mioneurogastrointestinal
- Enfermedad de Parkinson
- Neuropatía diabética

**Enfermedades del músculo liso:**

- Seudobstrucción intestinal miopática
- Esclerodermia
- Amiloidosis

**Enfermedades metabólicas:**

- Hipopotasemia
- Hipotiroidismo
- Porfiria

**Enfermedades infecciosas:**

- Enfermedad de Chagas
- *Clostridium difficile*

**Enfermedad inflamatoria crónica intestinal:**

- Colitis ulcerosa
- Colitis indeterminada
- Enfermedad de Crohn

**Fármacos****Obstrucción mecánica**

168

o incontinencia por rebosamiento. En el período neonatal, el retraso en la evacuación del meconio junto con los síntomas propios de una obstrucción intestinal debe hacer sospechar enfermedad de Hirschsprung (el 40-90% de Hirschsprung se detecta en el período neonatal). También puede iniciarse con un cuadro de enterocolitis, complicación grave que cursa con fiebre, diarrea explosiva y distensión abdominal. Si pasa desapercibido en este período, se manifiesta en edades más tardías con estreñimiento grave, impactación de fecalomas en el segmento dilatado, distensión abdominal y retraso en el crecimiento.

En la anamnesis, deberán considerarse los antecedentes quirúrgicos, infecciosos, medicamentosos o de enfermedades metabólicas que pueden orientar sobre la posible etiología del cuadro.

### Radiografía simple de abdomen o enema opaco

El diagnóstico de megacolon es básicamente radiológico. Se han propuesto como criterios radiológicos de megacolon un diámetro del rectosigma mayor de 6,5 cm, un diámetro del colon ascendente mayor de 8 cm y un diámetro del ciego mayor de 12 cm (fig. 15-1).

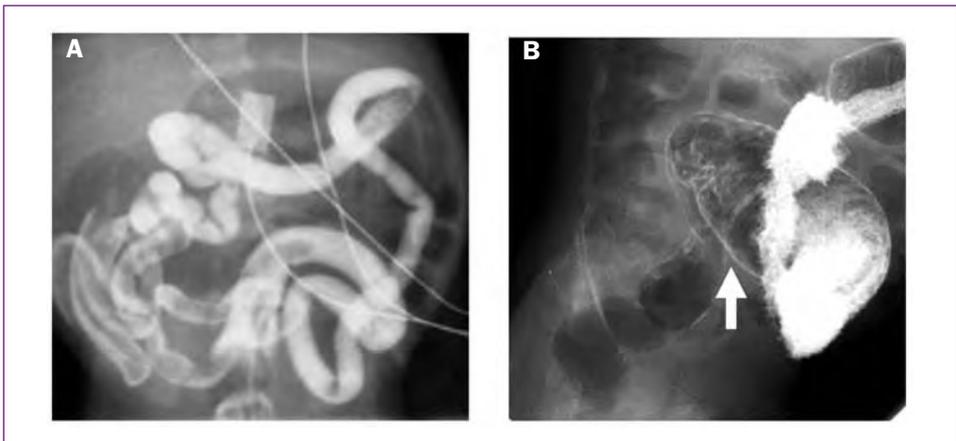
El estudio radiológico también ofrece información sobre el origen del megacolon, diferenciando procesos obstructivos mecánicos de cuadros de Seudobstrucción cólica.

En la enfermedad de Hirschsprung el enema opaco ha sido el método diagnóstico de elección durante muchos años. Pero actualmente, con los avances tecnológicos de la manometría anorrectal y de la biopsia por succión, ha quedado relegado a un tercer plano. Es útil para delimitar la longitud del segmento agangliónico, lo que permitirá elegir la téc-



**Figura 15-1.** El diagnóstico de megacolon es básicamente radiológico. En la placa simple de abdomen se evidencia dilatación con neumatización del colon.

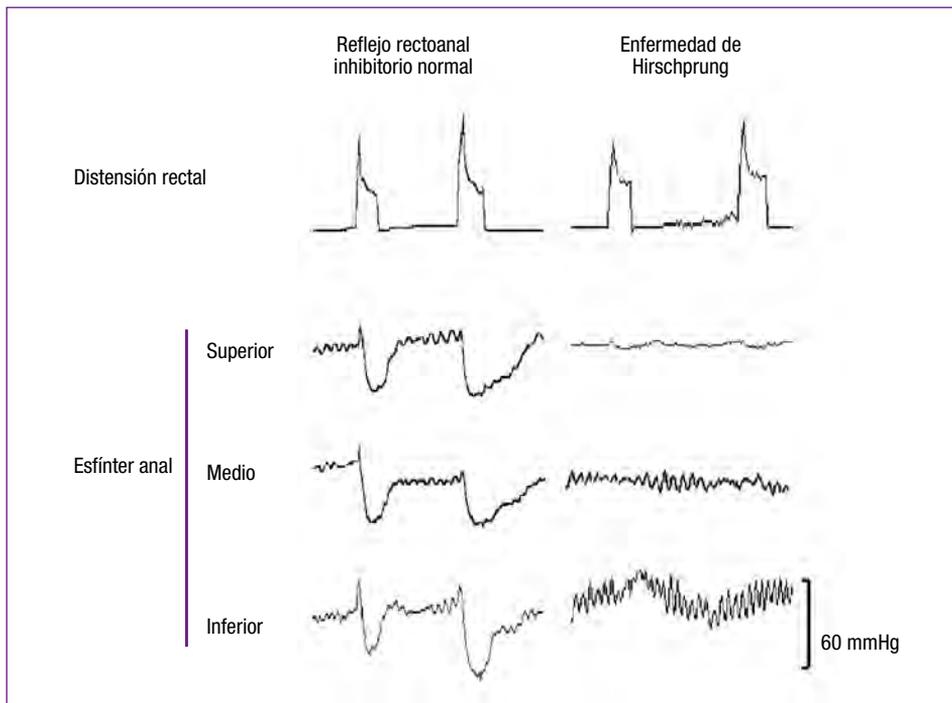
169



**Figura 15-2.** El enema opaco permite determinar la longitud del segmento en muchos casos. En el panel A se observa un Hirschsprung con afectación de todo el colon, mientras en el panel B se aprecia claramente la zona de transición entre mucosa sana y agangliónica (flecha).

nica quirúrgica más idónea. En neonatos es importante en el cribado de otras causas de obstrucción intestinal.

El enema opaco intenta evidenciar la zona de transición entre el segmento estrecho patológico y el sano (fig. 15-2). Pero su sensibilidad es sólo del 60-70%, ya que puede no detectar pacientes con afectación cólica total, o pacientes con afectación rectosigmoidea



**Figura 15-3.** El reflejo rectoanal inhibitorio consiste en la relajación refleja del esfínter anal interno en respuesta a la distensión mecánica del recto. La ausencia de este reflejo es característica del megacolon congénito o enfermedad de Hirschsprung.

en los que el correcto manejo médico con enemas de limpieza ha evitado la dilatación del segmento sano.

### Manometría anorrectal

La manometría anorrectal es imprescindible en el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung. Evidencia la ausencia del reflejo rectoanal inhibitorio, que consiste en una relajación refleja del esfínter anal interno en respuesta a la distensión rectal. Es un reflejo que exige la indemnidad de los plexos intramurales, y está ausente en el 100% de los pacientes con enfermedad de Hirschsprung (fig. 15-3).

En pacientes con megacolon adquirido la manometría puede demostrar, en algunos casos, un defecto expulsivo por contracción paradójica del esfínter anal durante las maniobras defecatorias. Este hallazgo será útil para la indicación de un tratamiento específico de reeducación esfinteriana por técnica de *biofeedback*.

Así mismo, en caso de megarrecto se evidencia un aumento de la complianza (volumen/presión) del recto.

### Biopsia rectal

Es el patrón oro para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung. Inicialmente transmural, quirúrgica, actualmente desplazada por la biopsia rectal por succión. No preci-

sa sedación, no provoca dolor, y tiene un mínimo riesgo de sangrado o de perforación. Su eficacia es del 99,7%. Ha de incluir submucosa para ser útil, por lo que se ha de repetir si la muestra es superficial. También induce a error si se toma cerca del esfínter anal, ya que la zona del esfínter interno presenta de por sí una paucidad o ausencia de células ganglionares.

La biopsia por succión demuestra ausencia de células ganglionares e hiperplasia de fibras nerviosas en la lámina propia y *muscularis* propia, y aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa por técnicas inmunohistoquímicas. También se pueden emplear otras técnicas complementarias (sintetasa del óxido nítrico, calretinina).

## CLASIFICACIÓN POR GRAVEDAD

### Enfermedad de Hirschsprung o megacolon congénito

La gravedad del megacolon congénito viene dada fundamentalmente por el retraso en el diagnóstico, que puede producir la retención masiva en el colon y enterocolitis, una complicación grave que cursa con fiebre alta y diarreas explosivas y que puede ser causa de muerte. Sin embargo, la descompresión preventiva del colon suele evitar estas complicaciones y el pronóstico en general es bueno.

### Megacolon adquirido crónico

Puede ser idiopático o secundario a diversas etiologías, y con frecuencia asociado a estreñimiento. En la mayoría de casos el megacolon adquirido crónico es leve, pero su pronóstico depende de la etiología. No tiene tratamiento específico, requerirá fundamentalmente tratamiento etiológico y tratamiento general del estreñimiento.

### Megacolon adquirido agudo

A diferencia del megacolon crónico, el megacolon agudo es un trastorno grave que requiere la instauración inmediata de medidas terapéuticas. Existen 3 tipos:

*Síndrome de Ogilvie o seudobstrucción cólica aguda.* Se presenta generalmente en el curso postoperatorio de cirugía abdominal o en pacientes con traumatismos abdominales.

*Megacolon mecánico, por ejemplo por vólvulo.* Requerirá tratamiento específico de la causa de la obstrucción.

*Megacolon tóxico.* Asociado a colitis inflamatoria o infecciosa y cuyo tratamiento no se tratará en este Capítulo.

## TRATAMIENTO

### Megacolon congénito

El manejo de los pacientes presenta dos etapas. La primera consiste en descomprimir el colon mediante enemas de limpieza periódicos, diarios. Clásicamente se realizaba una colostomía de entrada al diagnóstico. Hoy día sólo se realiza una derivación intestinal (colostomía o ileostomía en caso de Hirschsprung cólico total) en casos puntuales: si falla la descompresión con enemas de limpieza, si éstos no son posibles de realizar por cualquier circunstancia (social u otras), o si el paciente presenta una enterocolitis grave no controlable con enemas.

La segunda etapa consiste en la cirugía correctora. Actualmente la mayoría de pacientes se diagnostican en período neonatal y se intervienen durante los primeros meses de vida. El tratamiento definitivo es siempre quirúrgico. El objetivo es reseca el máximo del segmento agangliónico, restableciendo la continuidad intestinal con preservación de la función esfinteriana anal. Históricamente se han utilizado diversas técnicas quirúrgicas: de Swenson (la primera técnica descrita conociendo la fisiopatología de la enfermedad, en 1950), de Duhamel, de Soave, o de Rehbein. Todas requerían un doble abordaje: abdominal, por cirugía abierta, para delimitar y reseca el segmento agangliónico lo más distal posible, y endoanal, con sutura manual o con pistola mecánica. Para preservar la continencia esfinteriana siempre queda un segmento agangliónico, más o menos corto, total, anterior, o sin la capa mucosa. Actualmente la técnica de elección para la mayoría de los casos es el abordaje endoanal, con resección de la mucosa rectal hasta entrar en la cavidad peritoneal, liberación de los vasos mesentéricos desde este abordaje, sin abrir la cavidad abdominal, y descenso del intestino sano (*pull-through*) con anastomosis directa inmediatamente proximal a la línea pectínea. Si el segmento agangliónico es más largo, puede completarse la disección del mesenterio por laparoscopia o laparotomía.

### Megacolon adquirido crónico

Se realizará tratamiento etiológico de la causa del megacolon y se tratará el estreñimiento intentando de forma progresiva:

1. Reeducación esfinteriana por técnica de *biofeedback* anorrectal, cuando por manometría se evidencia un trastorno expulsivo.
2. Combinación de fármacos incrementadores del bolo fecal (plantago, metilcelulosa) con enemas pautados de limpieza (preferentemente de suero fisiológico).
3. Laxantes osmóticos eventualmente combinados con magnesio.
4. Fármacos procinéticos.
5. Laxantes estimulantes como los derivados antraquinónicos, polifenólicos y el aceite de ricino.
6. Colectomía total con anastomosis ileorrectal o ileostomía de descarga: sólo en casos extremos que no respondan a ningún tratamiento. Antes de plantear una colectomía debe descartarse neuropatía generalizada con afectación de intestino delgado mediante manometría gastrointestinal.

### Megacolon adquirido agudo

#### *Seudobstrucción o síndrome de Ogilvie*

El tratamiento consiste en restaurar los posibles desequilibrios electrolíticos, y la descompresión rectal mediante una cánula anal y enemas de suero fisiológico. Si no fuese efectivo, se intentará infusión intravenosa de neostigmina (bolo de 2-2,5 mg), la cual es efectiva en el 90% de los pacientes. Debe monitorizarse la función cardiovascular y tener atropina preparada por si se produjesen arritmias. Está contraindicada en pacientes con bradicardia o bronquitis asmática. Si falla se realizará descompresión mediante colonoscopia con aspiración a todos los niveles del colon. Es efectiva en un 85-90%, si bien debe repetirse en algunos pacientes.

Se realizará cirugía si fracasan todas las medidas anteriores. Puede ser suficiente con cecostomía percutánea de descompresión, pero ante un riesgo inminente de perforación puede ser necesario realizar una hemicolectomía.

## Obstrucción mecánica

Se realiza tratamiento específico, generalmente quirúrgico, de la causa de la obstrucción.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La cirugía es el tratamiento del megacolon congénito	1c	A
De entre las diferentes técnicas quirúrgicas en el megacolon congénito, la que más se usa actualmente es la técnica de deslizamiento intrarrectal mediante abordaje laparoscópico o por vía transanal. El abordaje por laparotomía se utiliza únicamente cuando hay afectación total del colon. La eficacia de las distintas técnicas quirúrgicas es similar, con la única diferencia en los costes y tiempo de estancia hospitalaria	2a	B
El tratamiento del megacolon adquirido se basa en las normas generales del estreñimiento	√	
En el tratamiento de la seudobstrucción cólica aguda o síndrome de Ogilvie pueden utilizarse:		
Neostigmina intravenosa	2a	B
Descompresión endoscópica	3a	B
Tubo de descompresión y enemas	4	C

173

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bharucha AE, Phillips SF. Megacolon: acute, toxic and chronic. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 1999;2:517-23.
- Dasgupta R, Langer JC. Hirschsprung disease. *Curr Probl Surg*. 2004;41:942-88.
- De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, et al. Review article: the pharmacological treatment of acute colonic pseudoobstruction. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1717-27.
- Delgado-Aros S, Camilleri M. Manejo clínico de la pSeudobstrucción aguda de colon en el enfermo hospitalizado: revisión sistemática de la bibliografía. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:646-55.
- Holschneider AM, Puri P, editores. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. 3ª ed. Berlín, Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.
- Nuñez Núñez R, López-Alonso M, editores. *Hirschsprung's Disease. Diagnosis and Treatment*. Nueva York: Nova Biomedical Books; 2009.
- Swenson O. Hirschsprung's disease: a review. *Pediatrics*. 2002;109:914-8.
- Teitelbaum DH, Coran AG. Primary pull-through for Hirschsprung's disease. *Semin Neonatol*. 2003;8:233-41.

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Es importante avanzar en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Hirschsprung, para evitar las complicaciones derivadas de un diagnóstico tardío.
- La manometría de alta resolución es un avance tecnológico cuyo desarrollo debería aportar mayor precisión en el diagnóstico de la patología anorrectal productora de megacolon.
- La prevención del megacolon pasa por la identificación de los factores predisponentes y la instauración de medidas preventivas en los pacientes predispuestos.
- El desarrollo de fármacos procinéticos de acción específica en el colon es imprescindible para el mejor tratamiento del megacolon adquirido.

# Enfermedad diverticular del colon

E. Moreno-Osset y F. Mora Miguel

175

## DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA

Los divertículos cólicos son pequeñas protrusiones sacciformes, habitualmente de 5 a 10 mm, comunicadas con la luz cólica que se alojan subserosamente en la pared del colon. En nuestro medio, los divertículos cólicos se localizan en el 95% de los casos en el colon sigmoide y desde éste se pueden extender a regiones cólicas proximales e incluso alcanzar el colon derecho; el recto nunca se ve afectado. Su número puede variar desde un divertículo solitario a cientos de ellos.

El término “diverticulosis cólica” indica la presencia de divertículos no asociados a manifestaciones clínicas, mientras que el de “enfermedad diverticular del colon” (EDC) se aplica para designar a la diverticulosis cólica sintomática (complicada o no). En la tabla 16-1 se muestran otros términos relacionados con los divertículos cólicos.

## MECANISMO DE PRODUCCIÓN Y FACTORES DE RIESGO

Los divertículos cólicos consisten en una herniación de la mucosa y submucosa a través de áreas de debilidad existentes en la pared del colon en el lugar donde los vasos sanguíneos (*vasa recta*) penetran en ésta, atravesando el estrato de músculo circular; la presión intraluminal del colon es la fuerza que desencadena la herniación. En algunas situaciones menos frecuentes, el fenómeno primario en la formación de divertículos no es la hiperpresión intraluminal, sino el debilitamiento extremo de la pared del colon; este mecanismo es el responsable de la formación de divertículos en enfermedades del tejido conectivo como son los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos.

Los divertículos cólicos son un trastorno adquirido cuyos principales factores de riesgo son el déficit de fibra dietética y la edad. El déficit de fibra origina los divertículos al disminuir el volumen fecal y enlentecer el tránsito cólico, favoreciéndose así la excesiva segmentación del colon y la generación de elevadas presiones intracólicas. Por otra parte, el envejecimiento se asocia a un constante aumento en la frecuencia de la enfermedad debido al debilitamiento de la pared cólica que sigue a este proceso; la razón de este fenómeno está relacionada con cambios en la composición del colágeno y con el depósito de elastina en la pared del colon que tiene lugar a lo largo de toda la vida.

Tabla 16-1 Terminología relacionada con los divertículos cólicos

Término	Descripción
Miocosis	Engrosamiento del estrato muscular circular del colon acompañado de acortamiento de las tenias, fruncimiento de la mucosa y estrechamiento de la luz cólica
Estadio prediverticular	Miocosis sin divertículos reconocibles
Diverticulosis cólica	Presencia de divertículos asintomáticos
Enfermedad diverticular no complicada	Presencia de divertículos y síntomas no debidos a complicaciones
Enfermedad diverticular complicada	
Diverticulitis simple	Perforación de un divertículo con inflamación perilesional
Diverticulitis complicada	Diverticulitis con macroperforación manifestada por abscesos, fístulas, obstrucción o perforación
Hemorragia diverticular	Sangrado diverticular en ausencia de inflamación

176

## FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

La mayor parte de pacientes con divertículos cólicos (alrededor del 70-80%) no presentan síntomas ni complicaciones relacionadas con éstos en ningún momento. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad están presentes en el 20-30% restante de los pacientes; de ellos, una proporción variable según las series publicadas presentará síntomas sin signos clínicos inflamatorios y en los restantes casos las manifestaciones clínicas se deberán al desarrollo de complicaciones que derivan de la inflamación de los divertículos o, con menor frecuencia, del sangrado de éstos. Esta historia natural de la enfermedad permite distinguir las siguientes formas de presentación clínica (tabla 16-1): diverticulosis cólica, enfermedad diverticular no complicada, diverticulitis y hemorragia diverticular.

## DIVERTICULOSIS CÓLICA

El hallazgo casual de divertículos cólicos durante la exploración del colon por cualquier motivo (p. ej., cribado de cáncer colorrectal) no requiere de ninguna otra investigación diagnóstica ni de seguimiento.

## Recomendaciones terapéuticas

En la actualidad se aconseja prescribir una dieta rica en fibra (30-35 g/día de fibra total) para prevenir no sólo el desarrollo de síntomas en pacientes con diverticulosis cólica sino el de los propios divertículos en sujetos de la población general; el efecto de la fibra de frutas y vegetales es superior al de la fibra de cereales. Esta recomendación se fundamenta en los resultados de estudios observacionales y no existe ningún ensayo clínico que la sustente; sin embargo, los potenciales y conocidos efectos saludables de la fibra dietética permiten aceptarla sin reservas.

Por otra parte, es aconsejable recomendar a los pacientes que incrementen su actividad física y reduzcan el consumo de grasa y carne roja. No obstante, la evidencia que soporta estas recomendaciones no puede ser considerada como concluyente ya que no se basa en resultados de ensayos clínicos controlados sino de estudios observacionales que indican que el riesgo de presentar síntomas se relaciona inversamente con el nivel de actividad física y directamente con el contenido en grasa total y carne roja de la dieta

## ENFERMEDAD DIVERTICULAR NO COMPLICADA

Las manifestaciones clínicas de esta forma de presentación son inespecíficas y similares a las del síndrome del intestino irritable. El principal síntoma es el dolor abdominal que mejora con la defecación o el ventoso, localizado en el tercio abdominal inferior o, más frecuentemente, en la fosa ilíaca izquierda; otros síntomas son alteración del hábito intestinal, distensión abdominal o presencia de moco en las heces. Estas manifestaciones pueden presentarse como un episodio aislado o con carácter recurrente. Tanto la exploración física como las pruebas de laboratorio son normales.

En la actualidad, la hipótesis patogénica que explica la aparición de los síntomas mantiene que éstos son consecuencia de un proceso inflamatorio crónico de bajo grado de la mucosa de los divertículos, debido al sobrecrecimiento bacteriano en el interior de éstos, que al sensibilizar a las neuronas de los plexos submucoso y mientérico originaría hipersensibilidad visceral y alteraciones motoras cólicas; en la génesis de estos fenómenos parecen intervenir alteraciones en los neurotransmisores locales (p. ej., óxido nítrico, sustancia P o péptido intestinal vasoactivo), en los productos del metabolismo bacteriano (p. ej., metano) y en el sistema inmune con pérdida del equilibrio entre citocinas inflamatorias y antiinflamatorias. De esta forma, la patogenia de la enfermedad diverticular no complicada resultaría de la interacción entre alteraciones motoras, inflamación mucosa y cambios en la flora microbiana del colon.

La presencia de síntomas obliga a la exploración del colon para descartar otras patologías, sobre todo si se tiene en cuenta que la diverticulosis afecta preferentemente a pacientes de edad avanzada. La colonoscopia es la técnica de elección; el enema opaco de doble contraste puede ser una alternativa. En estos pacientes, la positividad de la prueba de sangre oculta en heces nunca debe ser atribuida a la presencia de divertículos sin una exploración completa del colon.

## Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son mejorar los síntomas, evitar su recurrencia y prevenir las complicaciones. La recomendación terapéutica actual es consumir 30-35 g diarios de fibra dietética mediante la utilización de una dieta rica en fibra que puede suplementarse con salvado de trigo o agentes formadores de masa fecal (p. ej., *Plantago ovata*); el consumo de esta cantidad de fibra debe ser alcanzado gradualmente y acompañarse de una ingesta abundante de agua para evitar un empeoramiento transitorio de los síntomas. Sin embargo, la amplia aceptación de esta recomendación, así como el significativo papel atribuido al déficit de fibra dietética en la etiología de la EDC, contrastan con la escasez de ensayos clínicos controlados que evalúen su eficacia terapéutica, existiendo sólo tres estudios, que incluyen un reducido número de pacientes, los cuales obtienen resultados discrepantes al comparar salvado de trigo, metilcelulosa, *P. ovata* y placebo. Por otra parte, los anticolinérgicos y los espasmolíticos son ampliamente utilizados por su efecto

miorrelajante cólico, pero no existen ensayos clínicos controlados que hayan demostrado su eficacia.

La reciente implicación de la flora microbiana cólica y la inflamación diverticular en la patogenia de la enfermedad ha llevado a la introducción de nuevos enfoques terapéuticos basados en el uso de antibióticos, antiinflamatorios y probióticos. Los resultados de tres ensayos clínicos abiertos y dos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de rifaximina (antibiótico de amplio espectro no absorbible, activo frente a bacterias gram positivas y negativas tanto aerobias como anaerobias) han mostrado que su administración conjunta con fibra dietética produce una ganancia terapéutica del 30%, que perdura hasta los 24 meses de seguimiento, respecto a la administración única de fibra; rifaximina es eficaz tanto para mejorar los síntomas como para disminuir su tasa de recurrencia. La eficacia terapéutica de este antibiótico, así como su excelente perfil de seguridad y su buena tolerancia, han llevado a recomendar su empleo, simultáneo con fibra dietética, en el tratamiento de la enfermedad diverticular no complicada. La dosis recomendada es de 400 mg 2 veces al día administrados oralmente de forma cíclica a razón de 7 días consecutivos cada mes; se recomienda su administración cíclica al objeto de evitar la completa eliminación de la microflora intestinal normal y de disminuir la probabilidad de desarrollar resistencia bacteriana.

178

Los resultados iniciales de tres ensayos clínicos abiertos indican que mesalazina (fármaco antiinflamatorio de uso habitual en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales) es eficaz para combatir los síntomas y prevenir su recurrencia durante un período de seguimiento de 12 meses y que su eficacia parece ser superior a la de rifaximina y más elevada cuando se administra de forma continua (dosis: 1,6 g/día) que cuando se hace de manera cíclica (dosis: 1,6 g/día administrados 10 días consecutivos cada mes); es de destacar que en uno de estos estudios la acción de mesalazina (dosis: 1,6 g/día) fue evaluada tras la inducción de remisión clínica mediante la administración conjunta durante 10 días de 800 mg diarios de rifaximina y 2,4 g diarios de mesalazina. Los probióticos, por su capacidad de restaurar la flora microbiana intestinal, también han sido evaluados en el tratamiento de la enfermedad diverticular no complicada. De esta forma, a partir de los resultados de un ensayo clínico abierto existe evidencia limitada de que la combinación de un probiótico (*Lactobacillus casei*, 16 billones/día durante 15 días consecutivos/mes) con mesalazina (1,6 g/día) induce una ganancia terapéutica del 20% respecto a cualquiera de ambas medicaciones administradas aisladamente; en este ensayo, la acción de ambos fármacos se evaluó tras inducir la remisión clínica mediante la administración conjunta de rifaximina y mesalazina.

## DIVERTICULITIS

Es la complicación más frecuente de la EDC presentándose en el 10-25% de los pacientes. La diverticulitis es una complicación extraluminal que se origina por la erosión del fondo del divertículo, producida por la progresión del proceso inflamatorio crónico; la erosión lleva a una reacción necroinflamatoria focal que conduce a la perforación (micro o macroscópica) de la fina pared del fondo del divertículo y a la emigración bacteriana al interior del tejido graso pericólico, con el consiguiente proceso inflamatorio peridiverticular.

### Formas clínicas

La diverticulitis puede adoptar dos formas clínicas dependiendo del tamaño de la perforación y de la capacidad del organismo de contenerla y limitarla:

1. *Diverticulitis simple o no complicada*. Es la forma más frecuente, representando el 75% de los episodios de diverticulitis. Se origina por una perforación diverticular que es limitada por la grasa pericólica y el mesenterio, conduciendo a una reacción inflamatoria leve peridiverticular (flemón) y, como máximo, al desarrollo de un pequeño absceso pericólico.
2. *Diverticulitis complicada*. Esta forma se produce en el 25% restante de los episodios de diverticulitis y supone un grado mayor de inflamación y perforación con el desarrollo de complicaciones (absceso, fístula, obstrucción o perforación libre).

La clasificación de Hinchey establece cuatro estadios clínicos que reflejan el grado de perforación: absceso pericólico (estadio I), absceso a distancia (retroperitoneal o pélvico) (estadio II), peritonitis purulenta generalizada producida por la ruptura de un absceso (estadio III) y peritonitis fecal ocasionada por la perforación libre de un divertículo (estadio IV). El estadio III se designa también con el término "diverticulitis perforada".

Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la EDC perforada incluyen el consumo de AINE y de analgésicos opiáceos, inmunosupresión (especialmente si es inducida por corticoides) y el tabaco.

179

## Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El dolor abdominal, generalmente localizado en la fosa ilíaca izquierda, es la manifestación clínica más frecuente. El dolor puede ser mantenido o intermitente y suele estar presente durante varios días antes del diagnóstico. Los pacientes pueden referir también alteración del hábito intestinal (diarrea o estreñimiento), anorexia, náuseas, vómitos y molestias urinarias; la hemorragia es infrecuente en la diverticulitis. La palpación abdominal es dolorosa, generalmente en el cuadrante inferior izquierdo; sin embargo, el dolor puede localizarse en otros cuadrantes si el paciente presenta un sigma redundante o la diverticulitis afecta a segmentos cólicos no sigmoideos. En ocasiones puede palparse una masa abdominal dolorosa. La fiebre y la leucocitosis con neutrofilia, de intensidades variables dependiendo del grado de inflamación, se presentan en el 86 y 55% de los pacientes, respectivamente.

El diagnóstico de diverticulitis puede ser efectuado en el 66% de los pacientes únicamente sobre la base de la historia clínica y de la exploración física; la radiografía simple de abdomen debe practicarse para descartar otras causas de abdomen agudo, así como signos de complicaciones (p. ej., neumoperitoneo). La tomografía computarizada (TC), abdominal y pélvica, es actualmente la técnica de elección para el diagnóstico de diverticulitis y sus complicaciones, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100%. Adicionalmente, la TC proporciona información pronóstica y es útil en el diagnóstico diferencial de la diverticulitis. La TC debe practicarse si existen dudas diagnósticas o cuando la diverticulitis sea grave y/o no responda al tratamiento médico. La ecografía abdominal de alta resolución es una técnica alternativa a la TC para el diagnóstico de la diverticulitis, pero tiene los inconvenientes de su dependencia de la experiencia del explorador y de estar limitada por la interposición de gas intestinal.

El enema opaco y la colonoscopia están contraindicados durante la fase aguda de la diverticulitis por el riesgo de perforación; si se requieren por cualquier motivo, la endoscopia deberá limitarse a la sigmoidoscopia con mínima insuflación de aire y el enema opaco deberá realizarse con gran cuidado, a baja presión, y utilizando contraste hidrosoluble.

El diagnóstico diferencial de la diverticulitis incluye: apendicitis aguda, carcinoma de colon, enfermedad de Crohn, colitis isquémica o pseudomembranosa, enfermedad ulcerosa péptica complicada y patología ginecológica.

## Complicaciones

### Abscesos

Los abscesos de origen diverticular representan el 23% de los abscesos abdominales. La localización puede ser pericólica o a distancia (pelvis, retroperitoneo o hígado). Clínicamente se caracterizan por fiebre y leucocitosis persistentes, a pesar del tratamiento médico adecuado de la diverticulitis y la presencia de una masa dolorosa en la exploración abdominal, rectal o vaginal.

### Fístulas

Las fístulas se producen por la perforación de un absceso en un órgano hueco adyacente o en la piel y afectan al 2% de los pacientes con diverticulitis. La fístula más frecuente es la colovesical que se manifiesta por neumaturia, fecaluria e infecciones urinarias recurrentes. Esta fístula predomina en los varones, ya que en las mujeres el útero protege a la vejiga del proceso inflamatorio cólico. La fístula colovaginal le sigue en frecuencia, siendo más infrecuentes las coloentéricas, colouterinas, coloureterales y colocutáneas. El diagnóstico de las fístulas puede requerir diferentes investigaciones como TC, enema opaco de doble contraste, cistoscopia, cistografía, colposcopia o fistulografía.

180

### Obstrucción

La obstrucción cólica aguda suele ser parcial y se produce por los efectos combinados del edema local, el espasmo y los cambios inflamatorios y/o la compresión por un absceso. La obstrucción del intestino delgado puede producirse si éste es englobado en la masa inflamatoria. Por otra parte, la obstrucción puede representar una secuela crónica de crisis recurrentes de diverticulitis aguda, algunas veces subclínicas, que llevan al desarrollo de una masa fibrosa y a la estenosis del colon; este tipo de obstrucción plantea el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma.

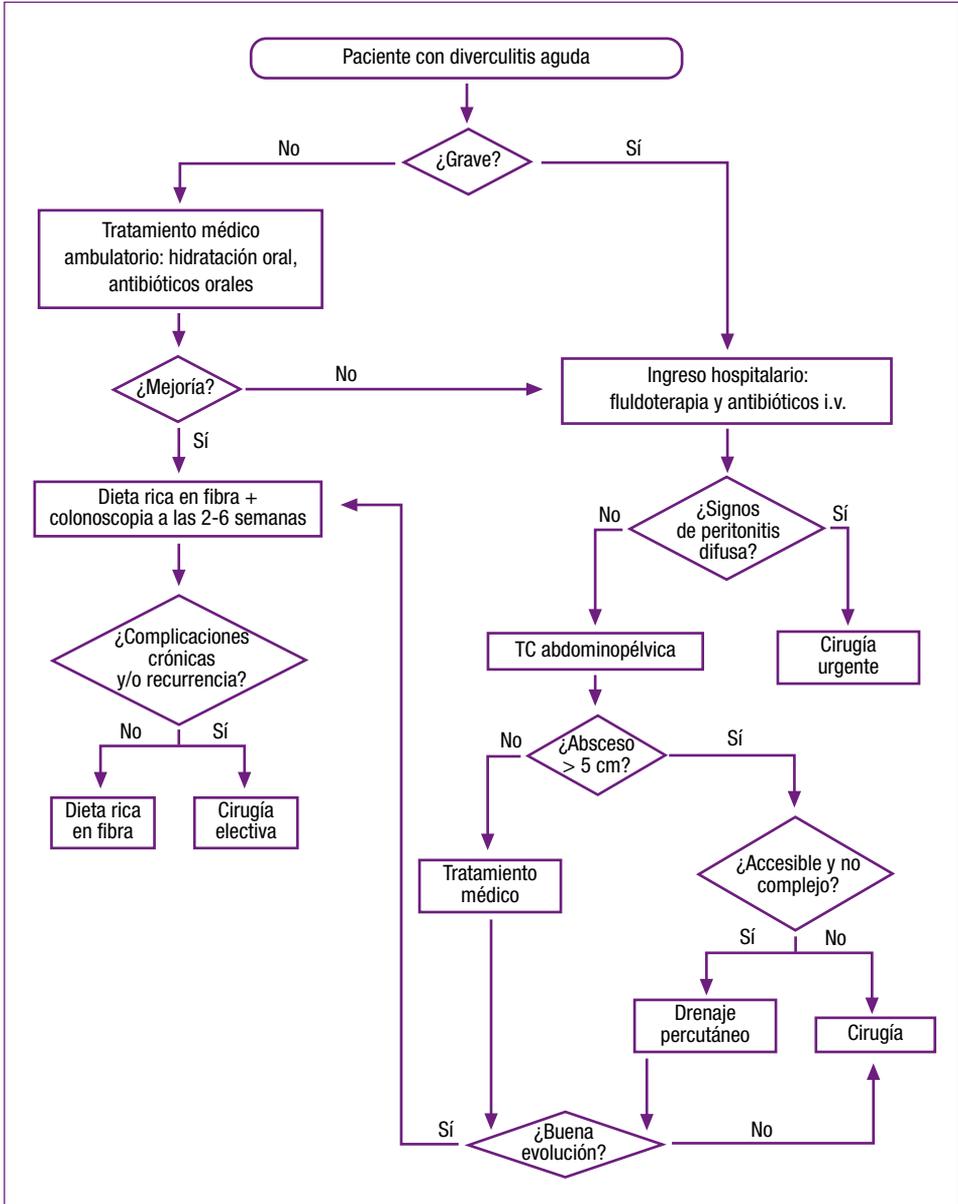
### Perforación libre

La perforación se produce por la ruptura intraperitoneal de un absceso diverticular o, más raramente, por la perforación libre de un divertículo; ésta última es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. En cualquier caso, la consecuencia es el desarrollo de peritonitis generalizada (purulenta o fecal) y shock séptico. La perforación, especialmente la perforación libre, conlleva una elevada tasa de mortalidad (6% en la peritonitis purulenta y 35% en la peritonitis fecal).

## Tratamiento

Las recomendaciones terapéuticas de la diverticulitis están basadas más en la experiencia clínica y el consenso que en los resultados de ensayos clínicos controlados. La gravedad de la presentación clínica debe orientar el tratamiento inicial de acuerdo con el esquema que se muestra en la figura 16-1.

Los pacientes con manifestaciones clínicas leves (dolor abdominal acompañado de febrícula con mínimos hallazgos en la exploración física, sin signos peritoneales, y ausencia de leucocitosis), sin factores de riesgo (inmunosupresión o comorbilidad), sin náuseas ni vómitos y con buen apoyo social, pueden ser tratados de forma ambulatoria con dieta líquida.



**Figura 16-1.** Algoritmo terapéutico de la diverticulitis aguda. TC: tomografía computarizada.

da, para mantener una adecuada hidratación, y administración oral de antibióticos (p. ej., ciprofloxacino o trimetoprima-sulfametoxazol asociados a metronidazol; amoxicilina/ácido clavulánico) durante 7-10 días. Estos pacientes deben ser vigilados de forma estrecha y hospitalizados ante la ausencia de mejoría a las 48-72 h o si se produce un empeoramiento de su condición clínica. No obstante, el tratamiento antibiótico de la diverticulitis leve ha

sido cuestionado por un estudio retrospectivo reciente en el que se observó que la evolución de estos pacientes no difiere significativamente cuando son tratados con antibióticos o simplemente mediante observación; este resultado contrasta con el protagonismo actualmente otorgado a los antibióticos en el tratamiento de la EDC.

Los restantes pacientes, con diverticulitis aguda grave, deben ser hospitalizados. La presencia de signos de peritonitis difusa indica el tratamiento quirúrgico urgente precedido de medidas de reanimación y de la administración parenteral de antibióticos de amplio espectro; en esta situación no suelen ser necesarias pruebas diagnósticas.

Los pacientes sin signos de peritonitis deben ser sometidos a estudio con TC (alternativamente, enema opaco con contraste hidrosoluble a baja presión) para confirmar el diagnóstico y/o descartar la presencia de complicaciones (especialmente absceso). Estos pacientes serán tratados inicialmente con dieta absoluta y administración intravenosa de fluidos y antibióticos de amplio espectro que principalmente cubran gramnegativos y anaerobios, utilizándolos de forma simple o combinada (amoxicilina/clavulánico; piperacilina/tazobactam; cefotaxima y metronidazol; ciprofloxacino y metronidazol; aminoglucósido y metronidazol; aztreonam y metronidazol; o un carbapenem, son las diversas opciones aceptables). La mejoría clínica en 2-4 días permite instaurar un tratamiento oral como en los pacientes con diverticulitis leve.

Los abscesos de gran tamaño (> 5 cm) y los que no responden al tratamiento conservador deben ser drenados percutáneamente bajo control tomográfico o ecográfico; si fracasa el drenaje percutáneo o el absceso es inaccesible a éste o multilocular, se recurrirá a la cirugía. Por otra parte, otras indicaciones de la cirugía son el fracaso del tratamiento médico y la presencia de obstrucción intestinal (de colon o intestino delgado) o de sepsis urinaria por fístula colovesical que no se resuelven con tratamiento conservador.

Los pacientes inmunodeprimidos tienen un elevado riesgo de presentar diverticulitis perforada o perforación libre y, con no poca frecuencia, la diverticulitis cursa en ellos con mínimas manifestaciones clínicas incluso ante la presencia de peritonitis franca. Por ello, en este grupo de pacientes el umbral para la indicación quirúrgica debe ser bajo, debiéndose proceder precozmente a la cirugía si no se obtiene una respuesta temprana al tratamiento médico.

La analgesia con morfina deberá ser evitada, ya que este fármaco puede llevar a la perforación diverticular al incrementar la presión intracólica por inducir hipersegmentación; meperidina es la alternativa preferible, puesto que disminuye la presión intraluminal del colon.

El colon deberá ser explorado a las 2-6 semanas de finalizado el episodio agudo con el objetivo de determinar la extensión de la enfermedad y descartar otras lesiones como pólipos o carcinoma; la colonoscopia es el procedimiento de elección.

La resolución de la diverticulitis (leve o grave) con tratamiento conservador se seguirá de la prescripción de una dieta rica en fibra con el propósito de prevenir las recaídas. En varios estudios abiertos se ha observado que la utilización, en diferentes combinaciones, de rifaximina, aminosalicilatos (mesalazina o balsalazida) y probióticos (*Lactobacillus*, cepas Nissle 1917 de *Escherichia coli* o VSL#3, un producto formado por la mezcla de numerosos tipos de lactobacilos y bifidobacterias y de *Streptococcus thermophilus*) induce tasas elevadas de remisión prolongada de los síntomas, de hasta 48 meses, e incluso la mejoría de estenosis leves o moderadas; son necesarios ensayos clínicos bien diseñados para confirmar estos resultados y, eventualmente, establecer la combinación más eficaz de estos fármacos.

Por último, tras un episodio de diverticulitis está indicada la cirugía electiva en algunas situaciones pero siempre individualizando su relación riesgo/beneficio en función de la edad y del estado de salud general del paciente. La reiteración de los episodios de diver-

diverticulitis conlleva un aumento significativo de su morbilidad y mortalidad y una disminución ostensible de la probabilidad de un curso asintomático tras su resolución, por lo que se recomienda la cirugía electiva tras dos episodios confirmados de diverticulitis, siempre que uno de ellos haya requerido la hospitalización por su gravedad; sin embargo, esta recomendación ha sido cuestionada recientemente al constatarse que un número significativo de pacientes presenta diverticulitis complicada sin crisis previas, lo que ha llevado a postular que la cirugía electiva se deba indicar sobre una base individual. Por otra parte, en los pacientes jóvenes (edad < 40 años), así como en los inmunodeprimidos, la diverticulitis tiene un curso más agresivo; en estos pacientes la cirugía electiva se recomienda tras el primer episodio de diverticulitis. Otras indicaciones de la cirugía electiva incluyen la enfermedad sintomática recurrente que no responde al tratamiento médico y la presencia de complicaciones crónicas, tales como una masa/estenosis (sobre todo si no se pueden diferenciar del adenocarcinoma), una fístula o un absceso previamente drenado. La cirugía laparoscópica se sigue de una menor tasa de complicaciones que la cirugía abierta, y en centros con la experiencia adecuada es la alternativa preferible. Por otra parte, la endoscopia puede ser una alternativa para el tratamiento de las estenosis benignas en los pacientes con mayor riesgo quirúrgico.

## HEMORRAGIA DIVERTICULAR

Los divertículos cólicos son la causa más frecuente de hemorragia digestiva baja y justifican más del 40% de los episodios. La hemorragia diverticular se produce en el 5-15% de los pacientes con divertículos; la tercera parte de los episodios hemorrágicos tiene un carácter masivo.

La hemorragia se origina por la erosión de la pared del vaso nutricio en el lugar donde éste discurre en íntimo contacto con el fondo del divertículo; esta erosión se produce por la agresión a la pared del vaso desde la luz del divertículo por causas actualmente desconocidas, pero que no son de naturaleza inflamatoria. La hemorragia diverticular se origina con más frecuencia desde divertículos localizados en el colon derecho, posiblemente como consecuencia del mayor diámetro de su cuello (y mayor riesgo de exposición del vaso al factor agresivo luminal) y el menor grosor de la pared del colon a este nivel. La hipertensión arterial, el consumo de AINE, así como el de ácido acetilsalicílico y anticoagulantes, son factores de riesgo de hemorragia diverticular.

Clínicamente suele comenzar de forma brusca e indolora, pudiendo provocar malestar en el abdomen inferior o urgencia defecatoria, todo ello seguido de la emisión de un volumen variable de sangre (roja u oscura) o coágulos; en raras ocasiones se expresa en forma de melenas, lo que ocurre cuando el sangrado es lento y se origina en el colon derecho. La hemorragia suele cesar espontáneamente en el 70-80% de los pacientes y presenta tasas de resangrado que varían entre un 22 y un 38%; la posibilidad de resangrado tras un segundo episodio de hemorragia asciende hasta el 50%, por lo que tras éste se recomienda la cirugía electiva.

La hemorragia puede ser manifestación del desarrollo de lesiones inflamatorias en el segmento cólico portador de divertículos. El significado clínico de este trastorno, descrito recientemente y denominado colitis diverticular o colitis segmentaria, es incierto; las lesiones respetan la mucosa de la boca de los divertículos y pueden ser confundidas con las de las enfermedades inflamatorias intestinales.

El diagnóstico y tratamiento de la hemorragia diverticular deben seguir los principios generales de cualquier hemorragia digestiva baja expuestos en el Capítulo 34 de esta misma obra.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La administración de fibra dietética es recomendable para la prevención de la enfermedad	2b	B
A pesar de las discrepancias en los resultados de los ensayos clínicos, el consumo de fibra dietética forma la base del tratamiento de la enfermedad diverticular del colon no complicada	2b	B
Los anticolinérgicos y espasmolíticos se utilizan habitualmente en el tratamiento de la enfermedad diverticular del colon no complicada, pero no existe ningún ensayo clínico que avale este tratamiento	5	D
El consumo de una dieta rica en fibra es útil para prevenir las complicaciones de la enfermedad	4	C
El tratamiento de la diverticulitis se basa en el empleo juicioso de antibióticos, drenaje percutáneo de los abscesos y cirugía	1c	A
Tras un episodio de diverticulitis, el empleo de una dieta rica en fibra es útil para prevenir las recurrencias de ésta	5	D

184

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fox JM, Stollman N. Diverticular disease of the colon. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, and management*. 8ª ed. Filadelfia: Saunders, Elsevier 2006. pp. 2613-32.
- Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:113-9.
- Latella G, Scarpignato C. Rifaximin in the management of colonic diverticular disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3:585-98.
- Petruzzello L, Iacopini F, Bulajic M, Shah S, Costamagna G. Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1379-91.
- Russ A, Obma KL, Rajamanickam V, et al. Laparoscopy improves short-term outcomes after surgery for diverticular disease. *Gastroenterology*. 2010;138:2267-74.
- Salzman H, Lillie D. Diverticular disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005;72:1229-34.
- Sheth A, Floch M. Probiotics and diverticular disease. *Nutr Clin Pract*. 2009;24:41-4.
- Touziós JG, Dozois EJ. Diverticulosis and acute diverticulitis. *Gastroenterol Clin N Am*. 2009;38:513-25.
- Tursi A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease of the colon. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:299-307.
- Tursi A, Papagrigroriadis S. Review article: the current and evolving treatment of colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:532-46.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Los mecanismos patogénicos de la enfermedad diverticular no complicada deben ser esclarecidos para disponer de una base terapéutica firme y racional. Específicamente, debe ser evaluado el papel patogénico de la inflamación crónica y de las alteraciones de la flora microbiana intestinal.
- Son necesarios más estudios bien diseñados que establezcan definitivamente la eficacia de rifaximina no sólo en el tratamiento de la enfermedad diverticular no complicada sino también en la prevención de la diverticulitis y de sus complicaciones mayores. Así mismo, se necesitan estudios de coste-efectividad que estimen el ahorro de costes que el uso de rifaximina conllevaría como consecuencia de reducir las complicaciones de la enfermedad diverticular del colon.
- Los datos actuales acerca de la eficacia de los aminosalicilatos y probióticos en el tratamiento de la enfermedad diverticular del colon (complicada y no complicada) y de sus recurrencias, deben confirmarse en ensayos clínicos de alta calidad que incluyan grupos numerosos de pacientes con formas homogéneas de la enfermedad. Estos ensayos deberían esclarecer la forma más idónea de administración de aminosalicilatos (continua versus cíclica), así como la mejor actividad terapéutica obtenida al combinar aminosalicilatos y/o probióticos con rifaximina y la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.
- Es importante establecer de forma definitiva la necesidad de utilizar antibióticos en el tratamiento de la diverticulitis leve.
- Debe esclarecerse la historia natural de la diverticulitis no complicada con el fin de definir los factores de riesgo de recurrencia como base de la indicación de cirugía electiva.



# Estreñimiento idiopático simple

S. Delgado-Aros y M.J. Soria de la Cruz

## DEFINICIÓN

187

El estreñimiento, desde el punto de vista médico, supone una alteración del hábito defecatorio que afecta significativamente a la salud o a la calidad de vida del paciente y concierne a cerca del 30% de la población. Aunque tradicionalmente se definía el estreñimiento como una disminución en la frecuencia de las deposiciones (< 3/semana), la evidencia muestra que el tipo o consistencia de las heces y/o la dificultad para su expulsión son las variables que mejor definen el hábito intestinal y que mejor orientan el abordaje terapéutico. La figura 17-1 muestra la clasificación del tipo de heces según la escala de Bristol. La presencia de heces del tipo 1 y 2 (heces de pequeño volumen y secas) suele asociarse a tiempos de tránsito colónico largos y dificultad expulsiva. Existe gran solapamiento con el síndrome del intestino irritable, diagnóstico que hay que considerar si el dolor abdominal es un síntoma predominante en el cuadro clínico del paciente. Los criterios diagnósticos para el estreñimiento crónico funcional consensuados por los expertos de la Rome Foundation se recogen en la tabla 17-1. Se requiere la presencia de 2 o más síntomas diagnósticos, durante al menos 3 meses, con inicio 6 meses antes del diagnóstico. Debe excluirse la enfermedad orgánica, las anomalías estructurales (cirugía abdominal previa), los trastornos metabólicos (hipotiroidismo, diabetes) y el empleo de fármacos (opiáceos, antidepresivos, anticolinérgicos, antihipertensivos, antiinflamatorios).

Es más frecuente en mujeres que en varones en proporción 2,2:1 y en pacientes de edad avanzada.

## DIAGNÓSTICO

A pesar de los avances en las pruebas diagnósticas, la entrevista clínica es esencial para caracterizar la presencia y la gravedad de los síntomas, establecer una buena relación con el paciente, seleccionar si procede algún procedimiento diagnóstico y orientar el tratamiento. Los síntomas son variados pero la experiencia y alguna evidencia sugieren que algunos, como la sensación de bloqueo anorrectal o la digitación anal, son más indicativos de trastorno defecatorio expulsivo. Otros síntomas como las heces duras e infrecuentes orientan más hacia un estreñimiento de tránsito lento.

La valoración inicial incluye la historia médica, determinados aspectos de la dieta, empleo de fármacos y antecedentes quirúrgicos, así como un examen físico completo. No hay evidencia científica que sustente el uso rutinario de pruebas de laboratorio o exploraciones complementarias como la colonoscopia o el enema opaco para la valoración del estreñi-

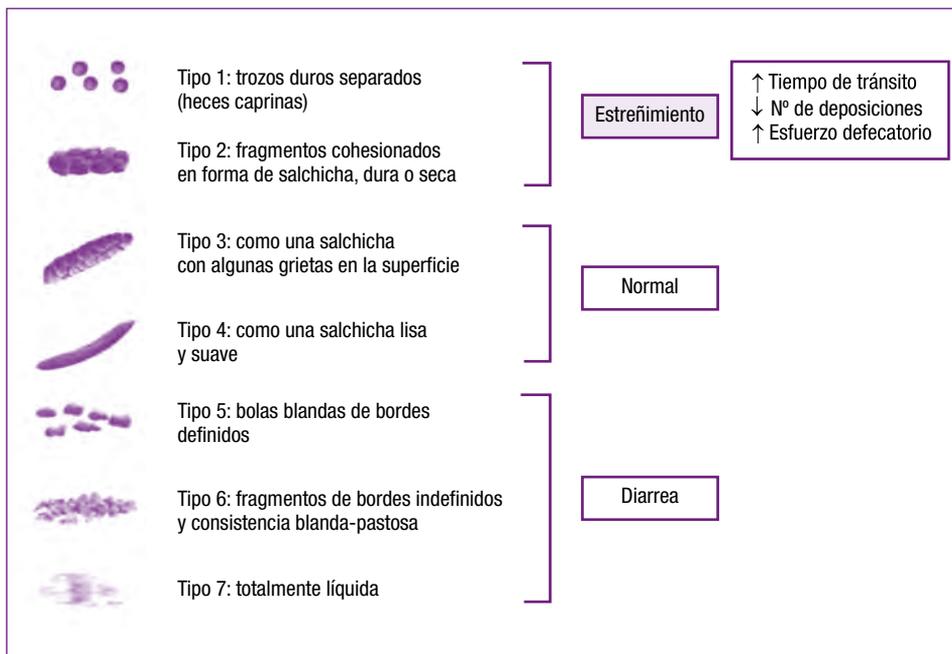


Figura 17-1. Escala de heces de Bristol.

Tabla 17-1 Criterios diagnósticos (Roma III) del estreñimiento crónico

Presencia de 2 o más de los siguientes criterios\*:

- Esfuerzo defecatorio en  $\geq 25\%$  de las evacuaciones
- Heces duras o caprinas en  $\geq 25\%$  de las evacuaciones
- Sensación de evacuación incompleta en  $\geq 25\%$  de las evacuaciones
- Sensación de obstrucción/bloqueo anorrectal durante  $\geq 25\%$  de las evacuaciones
- Maniobras manuales para facilitar las evacuaciones (p. ej., evacuación digital, soporte periné, etc.) en  $\geq 25\%$  de las evacuaciones
- Menos de 3 evacuaciones por semana

Evacuaciones sueltas raramente presentes sin el uso de laxantes

Criterios insuficientes para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable

\*Durante los últimos 3 meses, con el inicio de los síntomas por lo menos 6 meses antes del diagnóstico.

miento crónico; sólo se recomiendan si se sospecha causa orgánica y como cribado del carcinoma colorrectal en mayores de 50 años. En aquellos pacientes que no responden a la fibra suplementaria ni al tratamiento laxante de primera línea, pruebas como la manometría o la defecografía pueden ayudar.

## CLASIFICACIÓN

La clasificación del estreñimiento funcional se realiza en función de los resultados obtenidos en la manometría anorrectal, la prueba expulsiva del balón rectal y el estudio del tiempo de tránsito colónico con marcadores radiopacos. En la mayoría de los casos (60%) todos los estudios son normales (estreñimiento de tránsito normal). El resto se reparte entre la defecación disinérgica (20%), el estreñimiento de tránsito lento (20%) o una combinación de ambos. La defecación disinérgica u obstructiva, hace referencia a la descoordinación, durante las maniobras expulsivas entre la prensa abdominal y la relajación de los músculos de la pelvis, en particular, la relajación del músculo puborrectal. Suele estar asociada a la presencia de heces secas de pequeño volumen y mejora o se normaliza aumentando la hidratación y el volumen de éstas. En algunos casos puede ser signo de alteraciones reflejas más establecidas (neuropatías, lesiones neurológicas, etc.) y persiste a pesar de corregir el volumen de las heces. La patogenia del estreñimiento de tránsito lento es mal conocida; incluye neuropatías (intrínsecas y extrínsecas) y miopatías viscerales primarias y secundarias, algunas de ellas bien descritas y otras aún por caracterizar. La diferenciación entre los distintos tipos de estreñimiento puede ser necesaria en pacientes rebeldes al tratamiento convencional para personalizar otras medidas terapéuticas como el *biofeedback*.

189

## TRATAMIENTO (tabla 17-2)

### Medidas higiénico-dietéticas

Incluyen una dieta con suficiente contenido calórico, completa y variada que contenga 20-30 g de fibra dietética diarios, además de ejercicio físico, el mantenimiento de un índice de masa corporal (IMC) adecuado (18-25 kg/m<sup>2</sup>) y la adopción de una postura adecuada para defecar. Estas medidas están basadas en el conocimiento fisiológico intestinal, en datos observacionales y en la experiencia clínica de años. No existen ensayos clínicos aleatorizados que puedan demostrar el papel de cada uno de estos factores en el hábito intestinal de una población sana. En 1988 Bayliss y Starling ya mostraron la base del peristaltismo intestinal. La distensión de la pared colónica, en ausencia de lesiones en el sistema nervioso intrínseco o extrínseco, genera una contracción refleja del músculo de la pared proximal a la distensión y una relajación del músculo distal a ésta. La presencia de heces

Tabla 17-2 Esquema terapéutico final

#### **Medidas higiénico-dietéticas:**

– Hidratación correcta, ejercicio regular, consumir verduras y frutas, medidas posturales

**Formadores de masa ± *biofeedback* si componente de disiner-gía anorrectal**

**Añadir de forma escalonada y combinada (derivación unidad especializada):**

- Polietilenglicol/lactulosa/magnesia
- Aceite de parafina/oliva
- Cinitaprida
- Piridostigmina/prucaloprida

**Derivación unidad especializada:**

- Valorar neuroestimulación sacra
- Cirugía

voluminosas favorece, pues, la propulsión fecal. Esto se consigue en la mayoría de casos mediante una dieta rica en fibra. Para la generación del reflejo gastrocólico, generador de movimientos colónicos de gran amplitud que frecuentemente preceden la defecación, es necesaria la distensión gástrica y un mínimo de 500 kcal. Estudios manométricos en humanos han mostrado un aumento significativo de la actividad contráctil colónica al despertar. Así, se recomienda realizar un desayuno con ese contenido calórico y suficiente líquido para favorecer el peristaltismo fisiológico. En cuanto al mantenimiento o pérdida de peso se ha relacionado la obesidad con una mayor prevalencia de trastornos gastrointestinales y, entre ellos, el estreñimiento. Aunque las posibles causas están aún por dilucidar y probablemente sean varias, un estudio mostró en sujetos sanos con IMC  $> 25 \text{ kg/m}^2$  un aumento del tono de la pared colónica y una disminución de la sensibilidad con respecto a sujetos de peso normal. Sin embargo, el reflejo gastrocólico y el tiempo de tránsito gastrointestinal no estaban afectados por el IMC. No se ha evaluado de forma controlada el impacto de la pérdida de peso en la función defecatoria si bien, dado el beneficio global, se recomienda al paciente mantener el IMC dentro de los intervalos adecuados y practicar ejercicio de forma regular. Por último, la postura recomendada en pacientes con problemas expulsivos es la posición en cuclillas. Esta posición es la más fisiológica para la defecación pues relaja el músculo puborrectal, rectificando el ángulo anorrectal lo cual facilita la expulsión de las heces. Los muslos actúan de soporte de los glúteos y el suelo pélvico disminuyendo así el riesgo de lesiones secundarias a esfuerzos defecatorios repetidos. La posición puede conseguirse parcialmente usando taburetes o alzas que permitan elevar los pies durante el esfuerzo defecatorio (fig. 17-2).

## Tratamiento farmacológico

### Primera línea

Se incluyen aquí los “laxantes de toda la vida” con un buen perfil de seguridad y una ratio riesgo/beneficio óptima por lo que se pueden recomendar en el estreñimiento crónico idiopático simple prácticamente sin restricciones. La tabla 17-3 muestra los diferentes compuestos de los que se dispone por grupo de laxantes y con las dosis recomendadas para su uso.

### Laxantes formadores de masa

Se trata de polisacáridos no absorbibles que, adecuadamente hidratados, aumentan el volumen fecal favoreciendo la peristalsis; esto mejoraría tanto el tránsito como la expulsión. Hay moderada evidencia científica acerca de la eficacia del *Psyllium* (ispágula o *Plantago ovata*) en el tratamiento del estreñimiento crónico. No se han realizado estudios controlados y aleatorizados con metilcelulosa, sin embargo la experiencia clínica sugiere que es efectiva y mejor tolerada que *Psyllium*, por su presentación (cápsulas) que facilita la administración y porque produce menor distensión y dolor abdominal que aquél.

### Laxantes osmóticos

Contienen iones o moléculas no absorbibles que crean un gradiente osmótico que favorecen la excreción luminal de fluido. Mejorarían la peristalsis al hidratar las heces y aumentar su volumen. Dentro de este grupo hay buena evidencia de la eficacia del polietilenglicol en el tratamiento del estreñimiento crónico y moderado para la lactulosa, lactitol y sorbitol. No hay estudios acerca de la eficacia de las sales de magnesio o del fosfato sódico a pesar de que las primeras se usan mucho en la práctica clínica. Cuando se usan estos laxantes hay

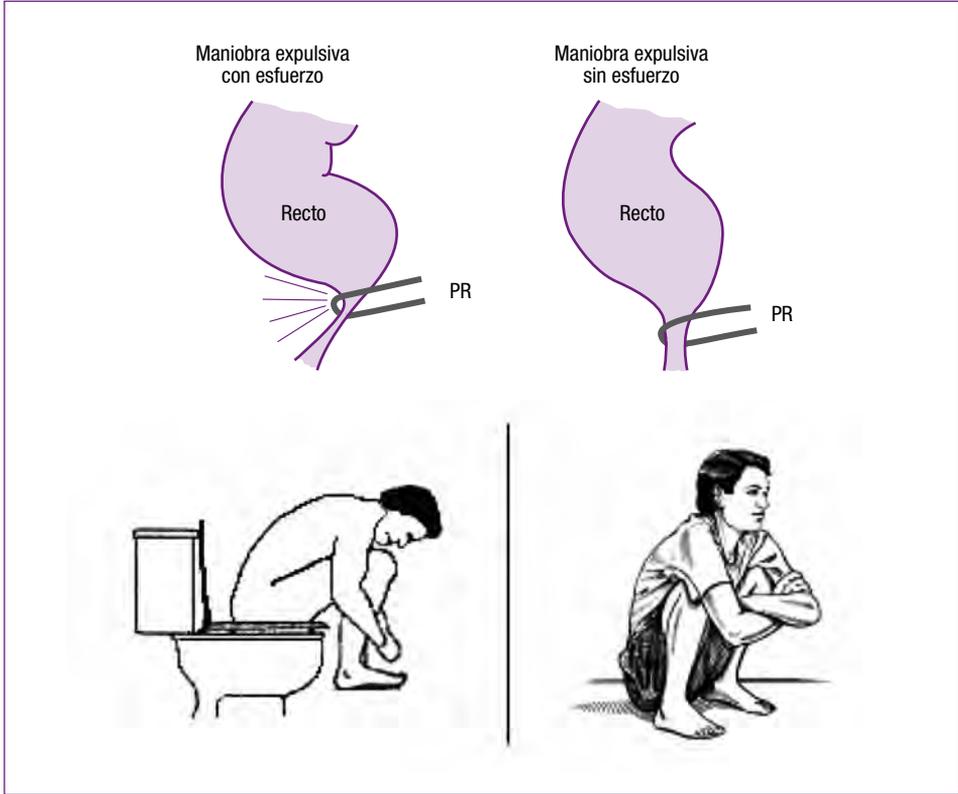


Figura 17-2. Postura defecatoria recomendada.

Tabla 17-3 Tratamiento farmacológico del estreñimiento crónico de primera línea

Compuesto	Nombre comercial	Dosis recomendada
<b>Formadores de masa:</b>		
- Metilcelulosa	Muciplasma® cápsulas 500 mg	3-4,5 g/día
- <i>Plantago ovata</i> /Psyllium	Plantaben®	3,5-10,5 g/día
- Goma guar (hidrosoluble)	Benefibra® polvo 96 g	
<b>Laxantes osmóticos:</b>		
- Sales de magnesio	Magnesia San Pellegrino® y CINFA® sobres 2,24 g	
- Lactulosa	Duphalac®	15-60 ml
- Lactitol	Emportal®, Oponaf®	20 g o 30 ml
- Polietilenglicol	Movicol®	3-9 g/día o 250-500 ml/día
<b>Lubrificantes:</b>		
- Parafina líquida	Hodernal®, Emuliquen simple®	5-45 ml/día

Tabla 17-4 Tratamiento farmacológico del estreñimiento crónico de segunda línea

Compuesto	Nombre comercial	Dosis recomendada
<b>Agonistas 5-HT<sub>4</sub>R</b>		
Cisaprida	Retirado del mercado	10-20 mg/8 h
Cinitaprida (alternativa)	Cidine®	1 g/8 h
Tegaserod	Retirado del mercado	6 mg/ 12 h
Prucaloprida		2 mg/24 h
<b>Piridostigmina</b>		180-540 mg
<b>Colchicina</b>		0,6-1 mg/8 h
<b>Análogos prostaglandina E<sub>1</sub></b>		
Misoprostol	Cytotec®	600-2.400 µg/d antes de las comidas
<b>Lubiprostona</b>	Amitiza®	24 µg/12 h
<b>Linaclotida</b>		
<b>Laxantes estimulantes</b>		
Antraquinónicos (cáscara sagrada, senósidos)	Puntual® gotas, Agiolax®	8-24 gotas/día
Derivados del difenilmetano		
Bisacodilo	Dulcolaxo® comprimidos 5 mg	
Picosulfato sódico	Evacuol®	5-10 gotas/día

192

que monitorizar la pérdida de líquido y electrolitos sobre todo en pacientes ancianos y en pacientes con problemas cardíacos y/o renales.

### Laxantes lubricantes

Son aceites minerales no absorbibles, aunque se puede probar también el aceite de oliva, que revisten la masa fecal facilitando, presuntamente, el tránsito. No existen estudios que muestren su eficacia pero en aquellos casos con heces duras e impactaciones que no responden a otros laxantes se pueden usar como tratamiento adyuvante. Podrían interferir en la absorción de vitaminas (aunque no hay casos descritos) o causar embolias grasas si se aspira, por lo que se desaconseja su uso en enfermos ancianos o neurológicos con peligro de aspiración.

### Segunda línea

Se incluyen aquí laxantes o fármacos que —por diferentes mecanismos de acción, bien por acción directa sobre el sistema nervioso entérico (SNE), bien sobre la placa motora— inducen un aumento de las contracciones colónicas, y fármacos de reciente aprobación para el tratamiento del estreñimiento crónico. Se recomienda introducir estos fármacos cuando las medidas generales y laxantes de primera línea han fallado. Aparecen de forma esquemática en la tabla 17-4.

### Agonistas del receptor 4 de la serotonina (5-HT<sub>4</sub>R)

Estos receptores se hallan en las fibras eferentes vagales y espinales que conectan con las motoneuronas excitatorias del SNE. Su estimulación da lugar a la contracción de la

musculatura lisa intestinal. De las moléculas agonistas de los 5-HT<sub>4</sub>R, cisaprida demostró aumentar la actividad colónica peristáltica y disminuir el tiempo de tránsito colónico, pero fue retirada del mercado en el año 2004. Sí está disponible otra molécula agonista no selectiva de los 5-HT<sub>4</sub>R (cinitaprida) con buen perfil de seguridad, sobre la que no se han hecho ensayos clínicos para evaluar su eficacia en el estreñimiento. Tegaserod mostró mejoría del estreñimiento tanto en pacientes con estreñimiento crónico como con intestino irritable y estreñimiento asociado. Sin embargo, fue retirado del mercado en el año 2007 por el gran número de eventos cardíacos. Prucaloprida, otro agonista específico de los 5-HT<sub>4</sub>R, ha mostrado su eficacia en el tratamiento del estreñimiento idiopático simple en mujeres y ha sido aprobada para esta indicación por la EMEA; está comercializada en Reino Unido y Alemania, aunque no en España.

### Piridostigmina

Piridostigmina, usada en el tratamiento de la miastenia grave y la hipotensión ortostática, inhibe la enzima acetilcolinesterasa en el espacio intersináptico por inhibición competitiva, disminuyendo la hidrólisis de la acetilcolina. El aumento de la acetilcolina en la placa motora intestinal produce una contracción colónica de gran intensidad favoreciendo el tránsito. Hay un estudio que compara placebo con piridostigmina (dosis escalonadas de 180-540 mg) en pacientes con neuropatía autonómica y estreñimiento con resultados que sugieren que podría ser útil en estos pacientes. Aunque no hay estudios en pacientes con estreñimiento crónico funcional, en la práctica clínica se usa en casos graves que no responden a otras medidas farmacológicas.

### Colchicina

Este fármaco antigotoso ha demostrado aumentar la actividad colónica peristáltica, disminuyendo el tiempo de tránsito y aumentando el número de deposiciones en pacientes con constipación crónica funcional por mecanismos no bien caracterizados. El dolor abdominal como efecto secundario ha limitado su uso generalizado en el estreñimiento funcional.

### Análogos de la prostaglandina E<sub>1</sub>

Hay estudios de baja calidad que sugieren la eficacia de misoprostol como laxante de uso crónico. Al igual que la colchicina aumenta la actividad contráctil colónica y su uso se ha visto limitado por ser mal tolerado debido al dolor abdominal asociado a su efecto terapéutico.

### Lubiprostona

Es un activador de los canales del cloro tipo 2 que aumenta la secreción intestinal y ha sido aprobado recientemente para el tratamiento del estreñimiento crónico funcional. Su principal efecto secundario menor son las náuseas.

### Linaclotida

Linaclotida es un agonista del receptor de guanilatociclasa C que aumenta también la secreción intestinal y está en fase de aprobación para su uso en estreñimiento crónico por la EMEA y la FDA.

### Laxantes estimulantes (derivados del difenilmetano y las antraquinonas)

Por su bajo precio y fácil disponibilidad en herbolarios y farmacias, son los más utilizados por la población general sin control médico. Sin embargo, no hay estudios que avalen su eficacia. La creencia de que por su mecanismo estimulante de la secreción y/o motilidad

pueden empeorar la malfunción colónica a la larga tiene sentido fisiológico pero no está demostrada.

En este grupo se encuentran las antraquinonas (cáscara sagrada y resto de senósidos), que estimulan la secreción de fluido en ileon distal y colon una vez metabolizados por las bacterias intestinales. Estudios animales muestran también una acción directa sobre el SNE. No hay evidencia científica de que su administración repetida o prolongada cause lesión a este nivel aunque sí dan lugar a la coloración oscura de la mucosa colónica por depósito.

Bisacodilo (derivado del difenilmetano) estimula la secreción y contracción motora del colon. Hay evidencia moderada sobre su eficacia en el estreñimiento crónico funcional. Sin embargo, un estudio realizado en ratas que mostraba efectos carcinógenos de difenilmetano ha desincentivado su indicación en esta entidad. En general, a pesar de la falta de evidencia de sus efectos deletéreos en la salud, la ausencia de pruebas en cuanto a su eficacia los ha excluido de la lista de fármacos recomendados para el tratamiento del estreñimiento crónico.

194

### Rehabilitación anorrectal (*biofeedback*)

Aproximadamente, un 30% de los pacientes estreñidos presentan trastornos expulsivos. En estos casos, el músculo puborrectal y el esfínter anal externo no se relajan o se contraen durante los esfuerzos defecatorios. En algunos casos, puede coexistir un déficit de sensibilidad o un aumento de la distensibilidad del recto. En ambos casos, el recto puede llegar a albergar una gran cantidad de heces antes de desencadenar el reflejo defecatorio, lo que facilitará el desarrollo de estreñimiento crónico. El tratamiento rehabilitador anorrectal o *biofeedback* persigue, usando diferentes técnicas y protocolos, mejorar la función de los músculos anal externo y puborrectal, su correcta coordinación con la prensa abdominal durante la maniobra defecatoria y una mejora de la percepción a nivel rectal. La eficacia de este tratamiento es variable según la técnica y el protocolo aplicados y la experiencia del equipo rehabilitador. Una reciente revisión sistemática muestra que la posibilidad de mejora es seis veces mayor en los pacientes tratados con *biofeedback* respecto a los que reciben tratamiento convencional; aunque los estudios son muy heterogéneos en cuanto a los criterios de selección de pacientes y el tratamiento (técnica y protocolo) aplicados y muchos de ellos adolecen de serios problemas metodológicos. Si existe acceso a éste, al tratarse de un tratamiento inocuo puede valorarse la rehabilitación cuando han fracasado las medidas terapéuticas habituales.

### Neuroestimulación sacra

La estimulación de las raíces sacras posteriores lleva ya años usándose para tratar la incontinencia urinaria y fecal y hay evidencia moderada de su eficacia en estos trastornos. Los mecanismos de acción de la neuroestimulación sacra no son completamente conocidos pero su efecto final es el de una modulación de la conducción nerviosa aferente y de las repuestas reflejas motoras. Se ha mostrado que la neuroestimulación sacra puede mejorar la percepción rectal y la función muscular anal. En pacientes con estreñimiento crónico con tránsito lento ha demostrado inducir contracciones colónicas de gran amplitud y aumentar el número de defecaciones espontáneas. En un estudio multicéntrico europeo de reciente publicación se aplicó neuroestimulación sacra en pacientes que cumplían criterios de Roma II para estreñimiento crónico funcional y que no respondían a tratamiento estándar incluido *biofeedback*. De los 62 pacientes incluidos, a 45 se les implantó el estimulador permanen-

te al haber respondido, según criterios preestablecidos, al estimulador durante un período transitorio de 3 semanas. El tratamiento fue efectivo ( $\geq 3$  deposiciones espontáneas a la semana y/o reducción en  $\geq 50\%$  del número de deposiciones con esfuerzo defecatorio o incompletas) en 39/45 (87%) de los pacientes “implantados”, y hubo una mejora significativa en la calidad de vida. Los estudios fisiológicos mostraron cambios significativos en el tiempo de tránsito colónico y mejoría en el tiempo de expulsión por proctograma tras el tratamiento. Aunque este único estudio no fue controlado y el tiempo de seguimiento fue muy variable (1-55 meses), sitúa la neuroestimulación sacra como la opción de elección en aquellos pacientes con estreñimiento severo con un gran impacto en la calidad de vida y para los cuales sólo quedaría la alternativa quirúrgica de mayor morbilidad.

### Tratamiento quirúrgico

La colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal sigue siendo la intervención de elección en los pacientes con estreñimiento de tránsito lento con gran impacto de la calidad de vida en los que fracasan el resto de tratamientos disponibles. Algunos autores proponen resecciones limitadas al segmento afectado, pero no hay evidencia científica que avale su uso. Debe descartarse un trastorno motor que afecte al resto del tubo digestivo mediante la realización de una manometría gastrointestinal o un tiempo de tránsito orocecal, pues en caso de neuropatías o miopatías que afecten al intestino delgado la colectomía total no proporcionaría ningún beneficio al paciente. Existen estudios que han demostrado una mejora en la calidad de vida de estos pacientes, con un índice de aceptación variable entre un 77-90%, aunque la cirugía está gravada con una morbilidad no despreciable, fundamentalmente episodios de obstrucción intestinal, complicaciones sépticas y con menos frecuencia incontinencia fecal.

195

## SITUACIONES ESPECIALES

### Estreñimiento en el anciano

La prevalencia del estreñimiento en las personas de edad avanzada es aún mayor que en el resto de la población general, con unas cifras situadas en torno al 15-50%. Además de fenómenos de neurodegeneración entérica, que afectan a la función epitelial, muscular y neuronal gastrointestinal, confluyen otros factores como inmovilidad física, dieta inapropiada, empleo de fármacos con acción anticolinérgica (sobre todo analgésicos), deterioro cognitivo, comorbilidad, dependencia para las actividades básicas, cuadros depresivos y situación psicosocial.

Los pacientes a veces convierten el síntoma en un comportamiento obsesivo sobre la defecación que empeora su calidad de vida y conlleva problemas de relación sociofamiliar. En el polo opuesto, el anciano puede ignorar la llamada de la defecación y ocasionar retención fecal crónica. Los escapes fecales por rebosamiento pueden diagnosticarse erróneamente como incontinencia fecal o manifestarse como prurito o constante manchado de la ropa interior. La impactación fecal puede dar lugar a úlceras estercoráceas y sangrado.

El tratamiento debe ser individualizado, insistiendo en la necesidad de una correcta hidratación para conseguir heces fluidas si se administran agentes formadores de masa. En pacientes cardiopatas o con afectación renal existen limitaciones en el aporte oral de líquidos. Siempre que sea posible debe favorecerse la práctica de ejercicio físico. En la selección de un tipo u otro de laxante se debe tener presente la comorbilidad del paciente, las interacciones farmacológicas (absorción de dicumarínicos interferida por los agentes

formadores de masa), su coste y los efectos secundarios. Las dosis excesivas de laxantes osmóticos como el polietilenglicol o las sales de magnesio pueden producir una elevada frecuencia en las deposiciones y dar lugar a problemas de higiene y manejo de pacientes institucionalizados aparte de deshidratación y diselectrolitemia. La indicación de laxantes “de segunda línea” se reserva para cuando se produce una falta de respuesta a los agentes formadores de masa y osmóticos. En ancianos no dementes el *biofeedback* se ha mostrado tan eficaz como en adultos más jóvenes. Los supositorios y los microenemas de glicerina facilitan el inicio y la evacuación rectal y se utilizan a menudo en pacientes institucionalizados en combinación con otros laxantes suaves, o aprovechando el reflejo gastrocólico tras las comidas. Los enemas de limpieza deben usarse con cuidado. Su uso regular podría ocasionar trastornos electrolíticos, sobre todo si se trata de enemas de fosfato. Los enemas jabonosos están contraindicados porque pueden inducir lesiones en la mucosa rectal.

### Estreñimiento infantil

En la edad pediátrica se considera estreñimiento crónico la dificultad o retraso en la defecación a partir de 2 o más semanas de evolución. Representa el 3% de todas las visitas anuales al pediatra ambulatorio y en torno a un 25% de las consultas al pediatra gastroenterólogo.

Además de la distensión colónica, la molestia abdominal, la formación de gas y la defecación dolorosa, en estudios recientes se ha confirmado que el estreñimiento crónico tiene efectos negativos en el crecimiento y desarrollo general del niño, concluyendo que su correcto tratamiento obtiene beneficios sobre el crecimiento a largo plazo. Las consecuencias psicosociales del estreñimiento infantil también son significativas. Aproximadamente un 84% de estos niños experimentan episodios recurrentes de incontinencia fecal debido a rebosamiento por impactación fecal. El estreñimiento funcional engloba la mayoría de los casos y se caracteriza por la retención voluntaria de las heces. El inicio puede ser secundario a una evacuación previa dolorosa o el rechazo al uso de aseos públicos en el ámbito escolar. Si la conducta de retención se prolonga, da lugar a una acumulación rectal y colónica de heces, excesiva distensión del esfínter anal interno y externo y su consecuente manchado rectal inadvertido.

Los medicamentos de uso pediátrico como los antihistamínicos, los antiespasmódicos, los anticonvulsivos y el metilfenidato (psicoestimulante empleado en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad) son causa frecuente de estreñimiento en los niños.

Debido a la alta prevalencia de estreñimiento en la población infantil sana, inicialmente no está indicado realizar analítica, radiología ni manometría anorrectal, excepto si se sospecha enfermedad orgánica. El enema opaco se utiliza para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung en neonatos, la valoración de estenosis posquirúrgicas y en niños con enfermedad inflamatoria intestinal. La manometría anorrectal se emplea para valorar la sensibilidad rectal y la capacidad de relajación del esfínter anal interno ante la distensión rectal, lo cual excluye la enfermedad de Hirschsprung. Si existe sospecha, debe completarse el estudio con una biopsia rectal por succión para valoración de las células ganglionares, ausentes en esta enfermedad.

Respecto al tratamiento, las medidas educativas —tanto de los niños como de sus padres— constituyen un componente esencial. Aunque no existen evidencias, se aconseja la aplicación de medidas dietéticas y pautas de conducta adecuada. Se les anima a establecer un patrón regular en los horarios, favoreciendo un reflejo condicionado para la defecación. La dieta rica en fibra constituye la primera línea terapéutica, con una dosis de

0,5 g/kg/día hasta los 35 g/día o bien la regla “edad + 5 g fibra/día”. La retirada de la leche de la dieta no ha mostrado utilidad. La tendencia más reciente se centra en el uso de polietilenglicol, que ha demostrado mejores resultados en comparación con lactulosa y frente a la leche de magnesio. La desimpactación fecal está indicada para eliminar del recto grandes heces voluminosas y duras, aspecto que no debe omitirse puesto que puede condicionar el fracaso de medidas como la simple administración oral de laxantes. La desimpactación debe llevarse a cabo por vía oral, rectal o de forma combinada. El polietilenglicol y el aceite mineral son eficaces; también pueden emplearse dosis altas de hidróxido de magnesio, citrato de magnesio, lactulosa, sorbitol, sena y bisacodilo. También se pueden aplicar por vía rectal enemas salinos, enemas oleosos, supositorios de bisacodilo y de glicerina. El tercer escalón es el tratamiento de mantenimiento con el objetivo de evitar reacumulación de heces, con un estrecho seguimiento que puede ser necesario mantener durante meses. Más de un 50% de los niños estreñidos contrae el esfínter anal durante la defecación en lugar de relajarlo. En estos casos está indicado realizar *biofeedback* aunque los resultados son inconsistentes. Las guías clínicas actuales recomiendan una valoración de la salud mental en niños con abandono social, baja autoestima y conducta depresiva; y también debe aconsejarse si se produce resistencia al tratamiento o problemas de claudicación familiar. En conjunto, la combinación de todas las medidas disponibles es eficaz en el 60% de los casos en el seguimiento a un año, y del 70% a 5 años. La recaída en al menos una ocasión afecta al 50% de los niños y, cuando alcanzan la adolescencia, un 30% mantiene problemas de estreñimiento.

## Pacientes neurológicos

El intestino neurógeno es una disfunción colónica producida por la pérdida de control del sistema nervioso central. Se relaciona habitualmente con lesiones medulares de origen traumático y esclerosis múltiple. La prevalencia de estreñimiento se sitúa en un 39% de los casos y la distensión abdominal en el 31%, con afectación de la calidad de vida en el 62%.

Hay 2 patrones diferentes en función de si la lesión se produce por encima del cono medular o por debajo, afectando a la cola de caballo. En el primero se trata de un intestino hiperreflejo, con aumento del tono colónico y del esfínter anal que favorecen la retención fecal. La conexión neural entre la médula y el colon permanece intacta, por lo que está preservada la coordinación refleja y la propulsión rectal. Estos pacientes tienen sobre todo problemas de estreñimiento, y la evacuación se consigue mediante estímulo rectal con supositorios de bisacodilo o con la simple digitación anal. El síndrome intestinal por lesión de motoneurona inferior es un cuadro arreflejo caracterizado por falta de peristalsis y escasa propulsión fecal. Se asocia a estreñimiento y gran riesgo de incontinencia por atonía del esfínter y del músculo elevador del ano.

Existe una revisión sistemática sobre lesionados medulares que no encuentra efectos beneficiosos de la fibra sobre la motilidad colónica. La estimulación digital se utiliza a menudo (56% en series amplias) en combinación con tratamiento laxante estimulante, fundamentalmente bisacodilo, y masaje abdominal circular desde el ciego hacia el sigma. Los fármacos laxantes “de segunda línea” —en especial piridostigmina— y el *biofeedback* se han usado de forma aislada con algunos buenos resultados, pero no hay estudios que avalen su uso. Los enemas de limpieza constituyen una pieza importante en el manejo de estos pacientes crónicos con esquemas de aplicación programada. La neuroestimulación sacra se ha probado en algunos casos de pacientes en los que fracasan todas las medidas alternativas con resultados desiguales, por lo que se requieren más estudios antes de poder recomendarlo como tratamiento generalizado. En ausencia de otras opciones, estos

pacientes pueden llegar a precisar una colostomía o una apendicectomía ortotópica continente (procedimiento de Malone) que permiten la colocación de enemas y la limpieza del colon de forma controlada mejorando su calidad de vida.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
Las medidas higiénico-dietéticas incluyen una dieta con suficiente contenido calórico, completa y variada que contenga 20-30 g de fibra dietética diarios, además de ejercicio físico, el mantenimiento de un IMC y la adopción de una postura adecuada para defecar	4	C
La rehabilitación anorrectal ( <i>biofeedback</i> ) es un tratamiento inocuo que puede valorarse cuando han fracasado las medidas terapéuticas habituales	2	B
Se ha mostrado que la neuroestimulación sacra puede mejorar la percepción rectal y la función muscular anal	3	C
La colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal sigue siendo la intervención de elección en los pacientes con estreñimiento de tránsito lento con gran impacto de la calidad de vida en los que fracasan el resto de tratamientos disponibles	2	B
<b>Tratamiento farmacológico del estreñimiento crónico de primera línea</b>		
<b>Formadores de masa</b>		
Metilcelulosa	3	C
<i>Plantago ovata</i> / <i>Psyllium</i> y goma guar (hidrosoluble)	2	B
<b>Laxantes osmóticos</b>		
Sales de magnesio	3	C
Lactulosa	2	B
Polietilenglicol	1	A
<b>Lubrificantes</b>		
Parafina líquida	3	C
<b>Tratamiento farmacológico del estreñimiento crónico de segunda línea</b>		
<b>Agonistas 5-HT<sub>4</sub>R</b>		
Cisaprida (alternativa: cinitaprida)	2	B
Tegaserod (retirado del mercado)	1	A
Prucaloprida	1	A
<b>Piridostigmina</b>	3	C
<b>Colchicina</b>	3	C
<b>Análogos prostaglandina E<sub>1</sub></b>		
Misoprostol	3	C
<b>Lubiprostona</b>	1	A

<b>Linaclotida</b>	1	A
<b>Laxantes estimulantes</b>		
Antraquinónicos (cáscara sagrada, senósidos)	2	D
Derivados del difenilmetano	2	B
<b>Pacientes neurológicos</b>		
No parece haber efectos beneficiosos de la fibra sobre la motilidad colónica en lesionados medulares	4	
La estimulación digital se utiliza a menudo (56% en series amplias) en combinación con tratamiento laxante estimulante, fundamentalmente bisacodilo, y masaje abdominal circular desde el ciego hacia el sigma	4	
Los enemas de limpieza constituyen una pieza importante en el manejo de estos pacientes crónicos con esquemas de aplicación programada	4	

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bharucha AE, Low PA, Camilleri M, Burton D, Gehrking TL, Zinsmeister AR. Pilot study of pyridostigmine in constipated patients with autonomic neuropathy. *Clin Auton Res.* 2008;18:194-202.
- Bharucha AE, Wald AM. Anorectal Disorders. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:786-94.
- Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology.* 2006;130:657-64.
- Galvez C, Garrigues V, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Healthcare seeking for constipation: a population-based survey in the Mediterranean area of Spain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:421-8.
- Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut.* 2010;59:333-40.
- Koh CE, Young CJ, Young JM, Solomon MJ. Systematic review of randomized controlled trials of the effectiveness of biofeedback for pelvic floor dysfunction. *Br J Surg.* 2008;95:1079-87.
- Krassioukov A, Eng JJ, Claxton G, Sakakibara BM, Shum S. Neurogenic bowel management after spinal cord injury: a systematic review of the evidence. *Spinal Cord.* 2010;3:1-16.
- Kyle G. The older person: management of constipation. *Br J Community Nurs.* 2010;15:58-64.
- Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med.* 2003;349:1360-8.
- Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:936-71.
- Tack J, Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:502-8.
- Walia R, Mahajan L, Steffen R. Recent advances in chronic constipation. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:661-6.

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- La falta de evidencia científica acerca de la eficacia de algunos fármacos de larga tradición en el estreñimiento crónico no debería ser suficiente para substituirlos por nuevos fármacos recientemente aprobados por las agencias regulatorias correspondientes y con un posible perfil eficacia/seguridad menor que los primeros. La falta de ensayos clínicos a veces traduce tan sólo la falta de interés económico.
- No se ha demostrado que la rehabilitación anorrectal mediante cualquier técnica (electromiografía, manometría, etc.) sea superior a una buena educación higiénico-alimentaria, las recomendaciones posturales y la práctica de ejercicios pélvicos.
- La neurostimulación eléctrica sacra parece un tratamiento prometedor dada su escasa invasividad y su potencial eficacia en pacientes sin otras alternativas. Se precisan estudios clínicos controlados con suficiente poder para demostrar su eficacia y la ausencia de efectos deletéreos.

# Diarrea aguda

L. Bujanda Fernández de Piérola y J. Barrio Andrés

## DEFINICIÓN

De manera arbitraria se ha establecido la definición de diarrea aguda cuando se producen más de 3 deposiciones al día de consistencia disminuida y con una duración inferior a 3-4 semanas. El término disentería se utiliza cuando hay presencia de sangre en las heces e indica la presencia de un microorganismo enteropatógeno que invade la mucosa intestinal. En este caso, habitualmente se asocia con fiebre elevada y dolor abdominal intenso. La diarrea persistente se define cuando dura más de 10 días. La diarrea aguda no debe confundirse con la seudodiarrea o falsa diarrea que se produce por impactación fecal en el recto ni con la incontinencia fecal o paso involuntario de las heces (sólidas o líquidas) por el conducto anal.

## ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de diarrea aguda son las infecciones (virus, bacterias y parásitos) y los fármacos (tabla 18-1). Los norovirus son la causa más frecuente de diarreas agudas en los adultos, tanto en casos esporádicos como en brotes que se producen con mayor frecuencia en el contexto de residencias, hospitales o restaurantes. Algunas veces la diarrea es la primera manifestación de una enfermedad crónica.

Además es importante la anamnesis del paciente con diarrea debido a que la etiología varía de forma notable según las manifestaciones clínicas (tabla 18-2) y las características epidemiológicas. Por ejemplo, el agente causal será distinto en un niño que acude a una guardería, una persona que viaja a un país tropical, un paciente con sida o una persona hospitalizada. Las personas que reciben tratamiento con inhibidores de la bomba de protones también son más propensas a desarrollar diarrea aguda por la aclorhidria.

La infección por *Salmonella* puede dar lugar a numerosas formas clínicas. Así puede manifestarse en forma de gastroenteritis (75% de las presentaciones), bacteriemia (10%), fiebre tifoidea o entérica (8%), infección ósea, articular o de otros órganos (5%). Los portadores asintomáticos son aquellos que tienen un coprocultivo positivo un año tras la infección por *Salmonella*, siendo el reservorio la vesícula biliar (2%).

En los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), además de las causas habituales de diarrea aguda, los 2 factores que determinan la etiología de la diarrea son el grado de inmunosupresión y la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Tabla 18-1 Principales causas de diarrea aguda

**Infecciones**

Virus	Norovirus (virus de Norwalk), rotavirus, adenovirus, astrovirus, citomegalovirus
Bacterias	Productoras de toxinas (p. ej., <i>Escherichia coli</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , estafilococo, <i>Bacillus cereus</i> ) Invasoras (p. ej., <i>E. coli</i> invasiva, <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium difficile</i> )
Parásitos	Por ejemplo, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
Hongos	Por ejemplo, <i>Candida albicans</i> , <i>Histoplasma</i>

**Fármacos**

Antibióticos, laxantes, procinéticos, prostaglandinas, antiácidos, digital, diuréticos, colchicina, tiroxina, agentes colinérgicos, quinidina, propanolol, guanetidina, ácido quenodesoxicólico, colestiramina, salazopirina

**Otras causas**

Colitis isquémica  
Primer brote de una enfermedad inflamatoria intestinal  
Alergias alimentarias  
Inicio de una enfermedad crónica (síndrome del intestino irritable, colitis microscópica, enfermedad celiaca, sobrecrecimiento bacteriano, hipertiroidismo, etc.)

202

Tabla 18-2 Situaciones clínicas y epidemiológicas que orientan al microorganismo responsable de la diarrea

Situación clínica	Etiología probable
Ileítis aguda	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Aeromonas</i>
Artritis y/o erupciones cutáneas	<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i>
Síntomas neurológicos (boca seca, diplopía, visión borrosa, disartria, disfonía, disfagia, parálisis descendente simétrica, etc.)	Botulismo
Disentería	<i>E. coli</i> enteroinvasivo, <i>E. coli</i> enteropatógeno, <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Citomegalovirus, <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Balantidium coli</i> , <i>Schistosoma</i>
Viajes a países tropicales	<i>Entamoeba histolytica</i>
Pacientes inmunodeprimidos	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Isospora</i> , <i>Mycobacterium avium complex</i> , Citomegalovirus, <i>Giardia</i>
Brotos en residencias, hospitales, etc.	Norovirus (virus de Norwalk)
Diarrea tras alta hospitalaria (< 3 días)	<i>Clostridium difficile</i>
Más de 7 días de duración	<i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Isospora belli</i>
Síndrome urémico-hemolítico, trombocitopenia	<i>E. coli</i> enterohemorrágico, <i>Shigella</i>

## GRAVEDAD DE LA DIARREA

Los criterios de gravedad sirven para establecer pautas de actuación de forma precoz. Así, se puede clasificar la diarrea en:

- Leve: el número de deposiciones es  $< 8$ , hay escaso dolor abdominal, no hay signos de deshidratación y la temperatura es  $< 38,5$  °C.
- Moderada-grave: la duración es superior a 5 días, la temperatura es  $> 38,5$  °C, hay sangre en las deposiciones, existe deshidratación (pérdida de peso  $> 5\%$ ), la edad es superior a 80 años o el dolor abdominal es intenso.

Hay factores dependientes del huésped que a igual gravedad empeoran el pronóstico y que por lo tanto convierten a una diarrea en moderada-grave, como son: la presencia de inmunodepresión (pacientes con VIH, sometidos a trasplante, con cáncer avanzado o recidivas, en tratamiento con inmunosupresores, con enfermedades autoinmunes o enfermedades hematológicas como linfomas, etc.) o de enfermedades crónicas graves (hepatopatía crónica descompensada, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca y/o respiratoria que ocasiona limitación de la actividad física, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.).

Entre los signos o síntomas que pueden orientar acerca de la presencia de deshidratación están: sequedad de piel y mucosas (boca seca, ojos hundidos, signo del pliegue-retracción lento), intranquilidad e irritabilidad, diuresis escasa y orina concentrada (muy oscura). En casos graves el paciente está letárgico-inconsciente, es incapaz de beber, y los anteriores signos se hacen más evidentes.

En la mayor parte de casos de diarrea aguda, afortunadamente, el cuadro clínico se autolimita en unos pocos días sin tratamiento específico. Los ensayos clínicos que utilizan placebo en el tratamiento de la diarrea aguda demuestran que la duración en más de un 90% de los casos es inferior a 3 días.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La historia clínica será fundamental para averiguar si se trata de una falsa o de una verdadera diarrea; los factores predisponentes orientan a una determinada etiología y permiten valorar su gravedad.

En los pacientes con diarrea aguda moderada-grave y en pacientes hospitalizados se solicitará una analítica que incluya iones y creatinina, así como un hemograma. Además en estos casos se deberá solicitar un coprocultivo para averiguar la causa de la diarrea independientemente de que se inicie o no un tratamiento antibiótico. Sin embargo, el porcentaje de coprocultivos positivos es inferior al 10%. Las principales bacterias que se aíslan son *Salmonella* (55%) y *Campylobacter* (35%). Además, en los pacientes hospitalizados se solicitará la detección de la toxina de *Clostridium difficile* en las heces o en personas que hayan sido tratadas previamente con antibióticos. A pesar de que la determinación de leucocitos en heces figura en todos los tratados de medicina, su aplicación práctica en nuestro medio es prácticamente nula. La radiografía simple de abdomen se pedirá cuando en la exploración física aparecen signos de irritación peritoneal o dolor abdominal muy intenso para descartar perforación intestinal, megacolon o neumatosis.

Si a pesar de las exploraciones anteriores y del tratamiento, la diarrea persiste se deberá plantear la realización de una analítica general más completa que incluya hormonas tiroi-

deas, proteína C reactiva y un perfil hepático. Además se solicitará estudio de parásitos en heces y, en caso de que persista, una sigmoidoscopia o colonoscopia.

## CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

Entre los criterios de ingreso hospitalario cabe mencionar:

- Intolerancia a los líquidos por vómitos que no ceden a pesar del tratamiento antiemético.
- Diarrea aguda con alteración analítica o signos de complicaciones en las pruebas complementarias.
- Diarrea aguda con pérdida de peso > 5% o signos físicos de deshidratación grave.
- Diarrea aguda moderada-grave que no mejora en 2-3 días a pesar de llevar a cabo un tratamiento adecuado.

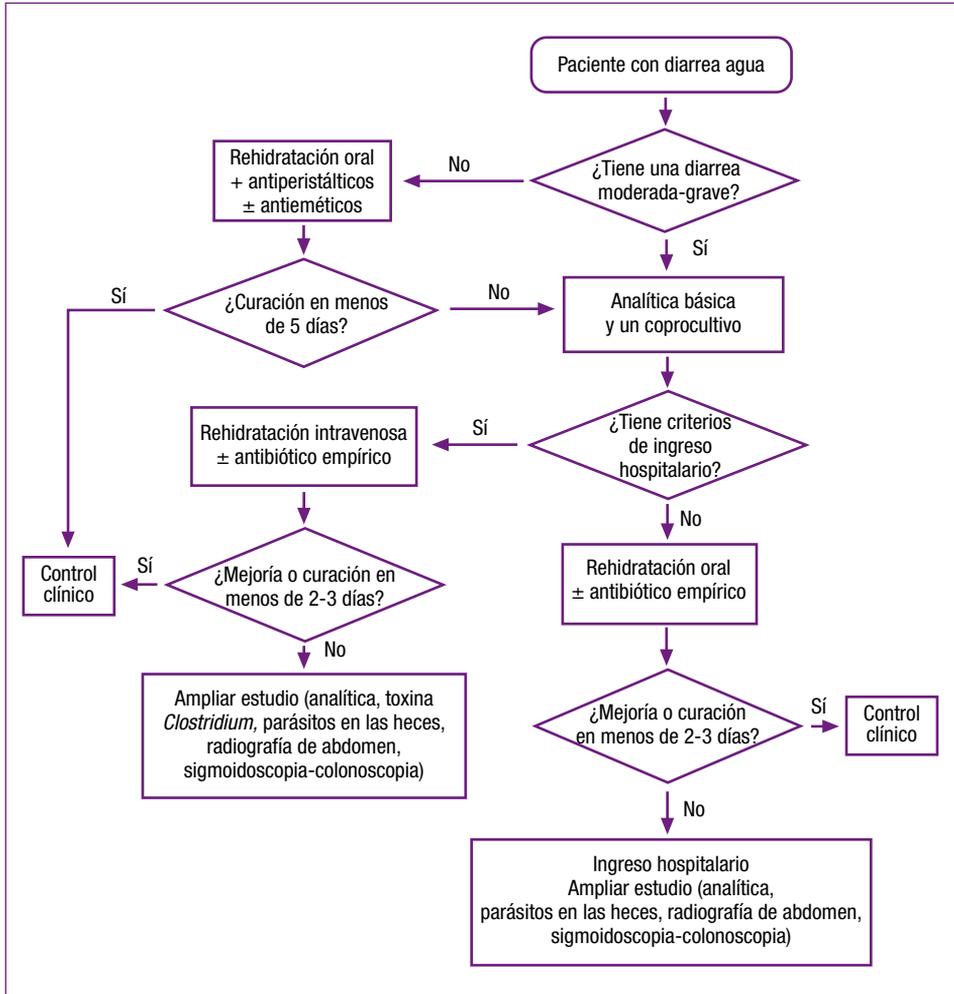
204

En otros casos dudosos el criterio del médico decidirá si es necesario el ingreso hospitalario según la situación clínica del paciente y de su entorno (p. ej., en ancianos que no mejoran en 2-3 días a pesar de seguir un tratamiento adecuado o cuando la diarrea persiste durante más de 5 días).

## TRATAMIENTO

Uno de los objetivos principales de la diarrea aguda es la reposición de líquidos y electrolitos (fig. 18-1). Siempre que se pueda se realizará por vía oral, a no ser que la diarrea sea grave, precisando fluidoterapia intravenosa. En los pacientes que presenten vómitos persistentes se intentará un tratamiento previo con antieméticos por vía oral, rectal o intramuscular como metoclorpropamida (oral o intramuscular), supositorios de domperidona o de tiietilperazina. En los últimos años se ha podido observar que una sola dosis de ondansetrón por vía oral es eficaz en los vómitos por gastroenteritis aguda en niños.

La reposición de líquidos y electrolitos se basa en la solución de la OMS (2,9 g de cloruro potásico, 3,5 g de cloruro sódico, 2,5 g de bicarbonato sódico y 20 g de glucosa por litro). La fórmula estaba calculada para una pérdida alta de sodio (90 mEq/l de sodio) por lo que en estos momentos se aconsejan soluciones con menos cantidad de este ión y menor osmolaridad (< 250 mOsm/kg). En el año 2002 la propia OMS aprueba el uso de una solución con más baja concentración de sodio (75 mEq/l de sodio) y una osmolaridad de 245 mOsm/kg para evitar el riesgo de hipernatremia. Existen muchos preparados comerciales que tienen esta composición. También la conocida como “limonada alcalina” puede prepararse en el domicilio con una composición similar. En un litro de agua se diluyen 2 cucharadas soperas de azúcar (4 sobres de azúcar de 10 g), la “punta de un cuchillo” de sal (1,8 g o 1,5 ml de sal fina), la “punta de un cuchillo” de bicarbonato (1,5 ml de bicarbonato sódico) y el zumo de 2 limones (50 ml). La sal y el bicarbonato se pueden medir sacando el émbolo de una jeringa desechable de 5 ml. Con esta receta la limonada contiene unos 50 mEq de sodio y una osmolaridad dentro del rango establecido, sin embargo siempre que sea posible se utilizarán soluciones de rehidratación comerciales debido a que pueden existir errores en su preparación. Los refrescos comerciales o zumos también pueden ser útiles para realizar la reposición hidroelectrolítica en caso de diarreas leves, pero no en el caso de diarreas moderadas o graves ya que contienen un aporte excesivo de azúcares y una osmolaridad muy alta (tabla 18-3).



**Figura 18-1.** Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la diarrea aguda.

En las primeras 24-48 h tras el inicio de la diarrea, la dieta debe ser líquida para ir reintroduciendo progresivamente la dieta sólida en pequeñas cantidades. Se puede comenzar con agua de arroz y yogures, para continuar con arroz, jamón cocido, carne de pollo o pescado blanco al vapor, patata y manzana cocida, pan tostado, queso fresco, etc. Posteriormente se puede preparar alimentos a la plancha, y por último, alimentos con fibra (legumbres, verduras, ensaladas y frutas en general), grasas y frituras, leche, mermeladas, cacao, estimulantes tipo café o bebidas gasificadas.

Para el tratamiento sintomático de la diarrea se utilizan agentes antidiarreicos como loperamida y racecadotril. Están indicados en caso de diarreas leves. Loperamida es un opiáceo que actúa sobre los receptores  $\mu$ -opiáceos en el plexo mientérico del intestino grueso y la dosis habitual para adultos es de 4 mg al inicio y, posteriormente, 2 mg tras cada deposición hasta un máximo de 16 mg al día. Racecadotril es un inhibidor selectivo

Tabla 18-3 Composición de las diferentes soluciones utilizadas para rehidratación

Preparado comercial	Sodio (mEq/l)	Potasio (mEq/l)	Cloro (mEq/l)	Base	Glucosa (g/l)	Osmolaridad (mOsm/kg)
OMS	90	20	80	30	110	310
ESPGHAN*	60	20	60	10	100	225
Sueroral®	90	20	80	30	110	310
Sueroral hiposódico® *	50	20	40	30	110	251
Bebesales® *	50	20	50	20	110	251
Isotonar® *	60	25	50	28	80	250
Miltirna Electrolit® *	60	20	50	10	90	230
OralSuero® *	60	20	38	14	80	212
GES 45®	48	24	26	18	110	298
Citorsal® *	50	20	30	35	50	ND
Aquarius®, Gatorade®, Isostar®	10-20	1-5		3	45	> 300
Refrescos de cola	4	0,1		13	100-150	550
Zumos de frutas	< 20	> 15				600-700
Nestea®, Radical®, Lipton®	< 10	< 5				> 300
Refrescos de limón-naranja	< 10	< 5				> 500
Gaseosas	< 10	< 2			0	< 20

\*Soluciones más recomendables por su osmolaridad y concentración de sodio y azúcar. ND: no disponible.

de las encefalinas y la dosis para adultos es de 100 mg cada 8 h. Existen varios ensayos clínicos controlados en niños ingresados, con edades comprendidas entre los 3 meses y los 5 años, en los que se demuestra que racecadotril disminuye la duración de la diarrea frente a placebo y que su eficacia es similar a la de loperamida en adultos. Con estos fármacos, la diarrea se acorta entre 1 y 2 días. Otro fármaco antidiarreico muy utilizado en niños es la gelatina, que actúa como absorbente intestinal y cuya dosis en niños es de 250 mg cada 6-8 h.

## Antibióticos

Más del 90% de las diarreas agudas son autolimitadas por lo que no se aconseja tratamiento antibiótico empírico. El tratamiento con antibióticos de forma empírica estaría indicado en pacientes con diarrea moderada-grave. El tratamiento de elección es ciprofloxacino y, como alternativa, cotrimoxazol. Las quinolonas son efectivas contra una gran variedad de patógenos bacterianos como *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Aeromonas*. Cuando el tratamiento antibiótico es correcto acorta la duración entre 1 y 3 días, mejorando de forma rápida los síntomas acompañantes (fiebre, tenesmo y la excreción de microorganismos). *Campylobacter jejuni* es una de las bacterias que se encuentra con mayor frecuencia en los coprocultivos y que presenta una resistencia > 85% a ciprofloxacino y < 2% a eritromicina-azitromicina.

Debido a que se puede favorecer el aumento de portadores crónicos y a la mayor probabilidad de recurrencia, la gastroenteritis por *Salmonella* sólo se trata en personas inmunodeprimidas, de edad avanzada, con enfermedades asociadas graves o con diarrea grave.

En el caso de un paciente con diarrea grave y coprocultivo positivo se elegirá el antibiótico adecuado según el microorganismo aislado (tabla 18-4).

Tabla 18-4 Tratamiento de la diarrea aguda según el microorganismo aislado

Microorganismo	Primera elección	Alternativa
<i>Salmonella</i>	Ciprofloxacino	Cotrimoxazol
<i>Escherichia coli</i> enteropatógeno	Ciprofloxacino	
<i>E. coli</i> enteroinvasivo	Ciprofloxacino	Cotrimoxazol
<i>Shigella</i>	Ciprofloxacino	Cotrimoxazol
<i>Entamoeba histolytica</i>	Metronidazol + yodoquinol	Paraneomicina
<i>Giardia lamblia</i>	Metronidazol o tinidazol	Albendazol
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ciprofloxacino	Ceftriaxona
<i>Campylobacter yeyuni</i>	Eritromicina o azitromicina	
<i>Vibrio parahemoliticus</i>	Ciprofloxacino	Doxiciclina o tetraciclinas
Citomegalovirus	Ganciclovir o vangaciclovir	
<i>Cryptosporidium</i>	Nitazoxanida	
<i>Microsporidium</i>	Albendazol	
<i>Isoospora belli</i>	Cotrimoxazol	
<i>Aeromonas</i>	Ciprofloxacino	Cotrimoxazol
<i>Vibrio cholerae</i>	Doxiciclina o tetraciclinas	
<i>Cyclospora</i>	Cotrimoxazol	

207

En los niños, el uso de probióticos puede acortar la duración y la gravedad de la diarrea.

## PREVENCIÓN

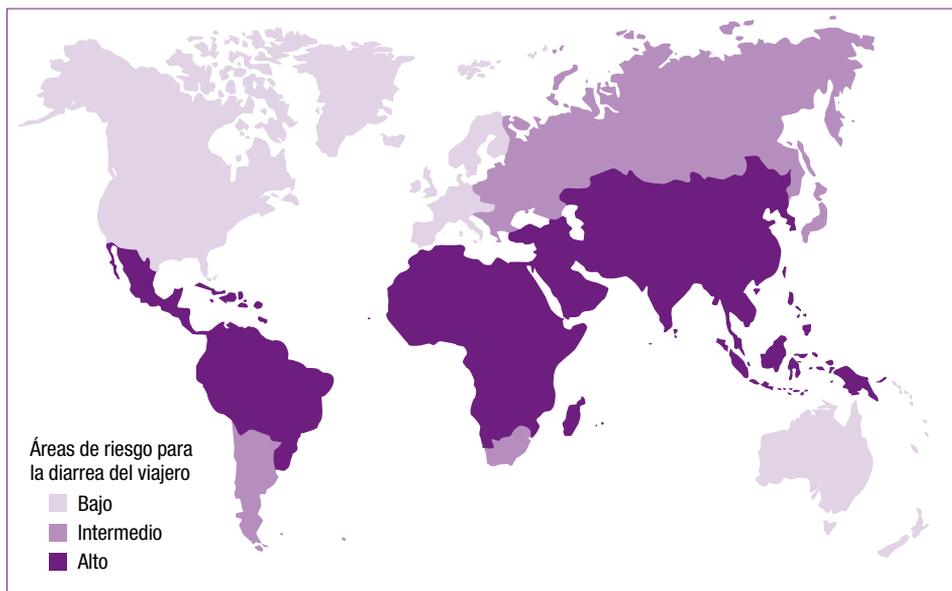
Tanto las personas que presenten diarrea aguda como las que estén en contacto con ellas deben extremar las medidas higiénicas para evitar el contagio. Es fundamental lavarse las manos frecuentemente con jabón o un desinfectante adecuado, realizar la limpieza de las superficies con lejía y es aconsejable que no se manipulen alimentos al menos durante 3 días tras haber pasado una diarrea aguda.

## DIARREA DEL VIAJERO

Cada año más de 50 millones de turistas viajan desde los países industrializados a otros lugares del mundo con una calidad de higiene más deficiente, siendo precisamente el lugar de destino el factor de riesgo más importante (fig. 18-2). Al menos el 75% de ellos presentarán un cuadro diarreico, mayoritariamente leve y autolimitado, pero el 7% precisará asistencia médica y el 1% hospitalización. En un 3-10% de los casos se ha descrito la aparición del síndrome del intestino irritable tras un episodio de diarrea del viajero.

En más del 40% de los episodios el germen no se logra determinar. Las infecciones más comunes son las producidas por *Escherichia coli* enterotoxigénica seguidas por otras cepas de *E. coli*, *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*. Los parásitos y virus son menos frecuentes. El riesgo comienza a los 2-3 días de la llegada y es máximo durante las 2 primeras semanas.

El tratamiento se basa en la rehidratación oral (fig. 18-3). En diarreas leves se puede administrar antiperistálticos tipo loperamida (4 mg al inicio y, posteriormente, 2 mg tras cada deposición hasta un máximo de 16 mg/día) asociado o no a antibióticos tipo rifaxi-



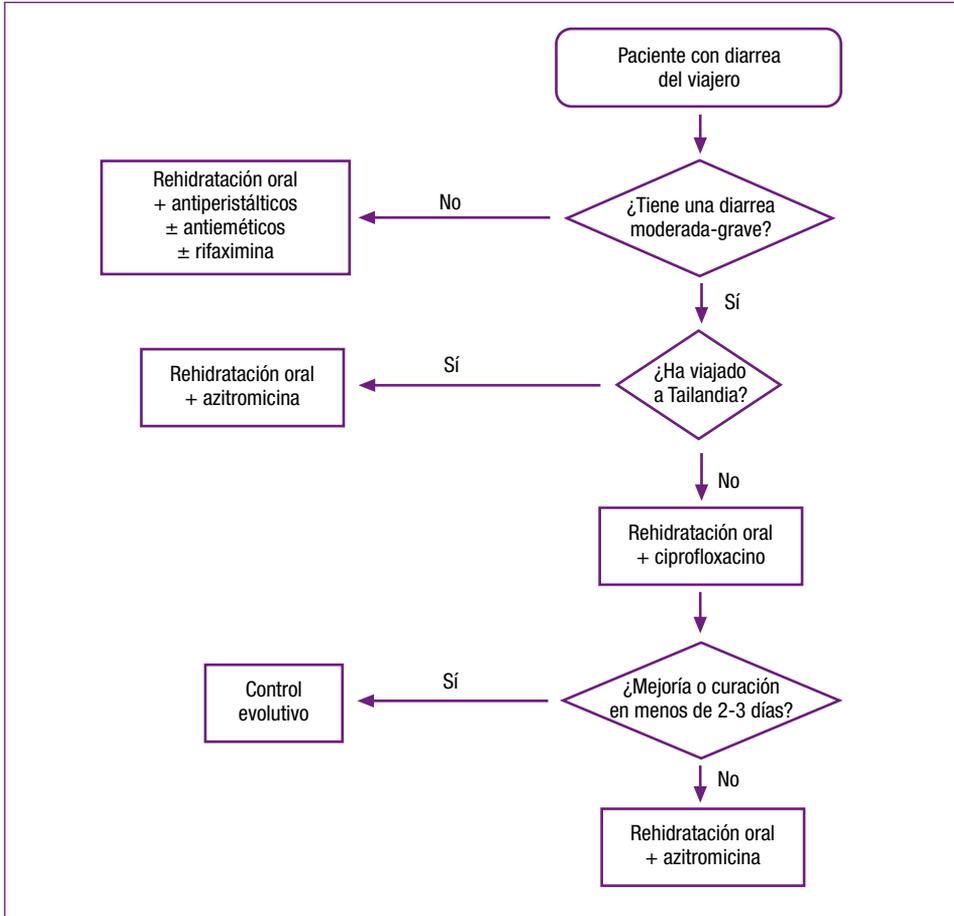
**Figura 18-2.** Diferentes áreas de riesgo para adquirir una diarrea del viajero. Fuente: Health Information for International Travel 2005-2006.

mina (400 mg/día durante 3 días), azitromicina (500 mg o 1.000 mg en una sola dosis) o ciprofloxacino (500 mg cada 12 h durante 1-3 días). No existe evidencia científica sobre la utilidad de racecadotril en la diarrea del viajero.

Los antibióticos (quinolonas, azitromicina o rifaximina) están indicados en casos moderados-graves. La elección del antibiótico depende del destino del viaje y de la presencia, o no, de sangre en las heces. Únicamente en casos de mala evolución estaría indicado realizar un coprocultivo y un estudio de parásitos en las heces. En niños y mujeres embarazadas, azitromicina es el antibiótico de primera elección. También está indicada en la diarrea del viajero que no responde a quinolonas. Rifaximina no es efectiva en personas con disentería.

## Prevención

Las medidas preventivas individuales relacionadas con el consumo de bebidas y alimentos son fundamentales. Sin embargo, la escasa higiene de los restaurantes de los países en desarrollo continúa creando un riesgo insalvable de adquirir la diarrea del viajero. Así, se debe tomar agua y bebidas embotelladas o en latas que deben ser abiertas por el propio consumidor (incluyendo el agua para la higiene bucal). No debe echarse hielo en las bebidas. Las infusiones se tomarán si se sirven muy calientes. Se evitarán frutas preparadas y peladas. Es preferible tomar piezas enteras de fruta, lavadas y peladas por el propio viajero, o zumos embotellados. Las verduras deberán estar cocidas. No deben tomarse platos crudos. La carne y el pescado se solicitarán cocinados. No se deben tomar alimentos que contengan huevo crudo. Debe evitarse el consumo de alimentos, helados y bebidas adquiridos



**Figura 18-3.** Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la diarrea del viajero.

a vendedores ambulantes a granel: no envasados de forma industrial. No se debe consumir leche ni productos lácteos elaborados con leche cruda (sin pasteurizar).

La vacunación frente a tifus (55-75% de eficacia), hepatitis A y cólera (85% de eficacia inmediata, 60% a los 3 años) es recomendable según el destino y el estado inmunitario en que se encuentre el viajero. Las evidencias para el uso de la vacuna contra *E. coli* enterotoxigénica son escasas todavía y su uso para la prevención de la diarrea del viajero no puede generalizarse. En las páginas web de la OMS ([http://www.who.int/household\\_water/advocacy/combating-disease/en/index.html](http://www.who.int/household_water/advocacy/combating-disease/en/index.html)) y de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list.aspx>) pueden hallarse consejos útiles de prevención específicos para cada país. Se proporciona información de medidas preventivas que aparecen en un mapa interactivo “clicando” sobre cada país o sobre las áreas vecinas.

El tratamiento con probióticos, *Lactobacillus* GG, ha demostrado su utilidad pero se desconoce cuál es la dosis adecuada. La profilaxis antibiótica ha demostrado su eficacia pero no debe recomendarse de forma rutinaria y únicamente estaría indicada en grupos de

riesgo. La profilaxis debe considerarse, sobre todo, en los grupos de riesgo elevado como: individuos que no pueden tolerar una breve enfermedad (deportistas de élite, personas de negocios, políticos, músicos, etc.), quienes presenten una elevada susceptibilidad (individuos con aclorhidria o gastrectomizados), las personas inmunodeprimidas, con enfermedades crónicas graves, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o los individuos con historia repetida de diarrea. Entre los antibióticos propuestos están las quinolonas (norfloxacino 400 mg/día o ciprofloxacino 500 mg/día). Rifaximina (200 mg/día) es una alternativa atractiva en los casos con destino a países donde la causa más frecuente es *E. coli* (p. ej., México), pero su uso no puede recomendarse en otras regiones (p. ej., Asia) donde el riesgo de infección por gérmenes invasivos es mayor. En la mayoría de las guías y revisiones, el subsalicilato de bismuto ha sido recomendado durante años para la prevención y tratamiento de la diarrea del viajero; sin embargo su utilidad práctica es muy escasa debido a la dificultad de encontrar esta sustancia en algunos países y al número de pastillas que se deben administrar (p. ej., 4 comprimidos de Gastrodeno® cada 6 h durante todo el viaje para prevenir la diarrea del viajero). Incluso algunos autores alegan en contra del tratamiento antibiótico profiláctico 2 razones: a) no cubre completamente el riesgo de desarrollar la enfermedad, y b) el tratamiento disponible para la enfermedad (loperamida más antibiótico) es muy efectivo.

#### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La rehidratación oral disminuye la morbimortalidad en la diarrea aguda	2c	B
Es aconsejable la reintroducción progresiva de alimentos	5	D
Los antieméticos facilitan la rehidratación oral en pacientes con vómitos	4	C
Loperamida y racecadotril acortan la duración de la diarrea aguda	1a	A
Loperamida y racecadotril están contraindicados en la diarrea aguda grave	5	D
El tratamiento empírico con ciprofloxacino está indicado en diarrea aguda grave	4	C
Los antibióticos reducen la duración y la gravedad de la diarrea del viajero	1b	A
Loperamida puede asociarse a los antibióticos en la diarrea del viajero de grado leve para reducir la duración	1a	A
Las medidas de prevención en el consumo de bebidas y alimentos no han logrado demostrar su utilidad para evitar la diarrea del viajero	2c	B
La profilaxis de la diarrea del viajero con rifaximina ha demostrado su utilidad	1b	A
La profilaxis de la diarrea del viajero con antibióticos sólo debe hacerse en grupos de riesgo	4	C

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Casburn AC, Farthing MJC. Management of infectious diarrhoea. *Gut*. 2004; 53:296-305.
- DuPont HL. Systematic review: the epidemiology and clinical features of traveller's diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:187-96.
- Emparanza Knörr JI, Ozcoidi Erro I, Martínez Andueza MC, Callén Bleuca MT, Alústiza Martínez E, Aseguinolaza Iparraguirre I. Systematic review of the efficacy of racecadotril in the treatment of acute diarrhoea. *An Pediatr*. 2008;69:432-8.
- Herranz Jordán B, Franco Lovaco A, Caballero Martínez F, Hernández Merino R. Variabilidad en la composición y aceptación de dos soluciones de rehidratación oral: limonada alcalina y Suerooral hiposódico®. *Rev Pediatr Aten Prim*. 1999;2:59-72.
- Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology*. 2009;136:1874-86.
- Riddle MS, Arnold S, Tribble DR. Effect of adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1007-14.
- Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med*. 2004, 350:38-47.
- Vitoria Miñana I, Castells Piera X, Calatayud Ferré O, Arias Jordá T. Rehidratación oral con bebidas refrescantes. Riesgo de yatrogenia. *Nutrición Infantil*. 2002;60:205-10.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Se precisa un mayor conocimiento sobre la seguridad de antiperistálticos (loperamida y racecadotril) en la diarrea aguda grave.
- No está clara la utilidad de rifaximina como tratamiento de la diarrea aguda.
- Debe clarificarse más y mejor por qué se produce un aumento de las resistencias bacterianas a las quinolonas.
- Es necesario clarificar la utilidad de los probióticos en la prevención y tratamiento de la diarrea del viajero.



# Diarrea postantibiótica. Colitis por *Clostridium difficile*

O. Alarcón Fernández y B. Sicilia Aladrén

## DEFINICIÓN DE LA ENTIDAD PATOLÓGICA

Los antibióticos pueden alterar la microbiota intestinal y reducir la resistencia del tubo digestivo a la colonización por patógenos. Entre el 3 y el 29% de los pacientes hospitalizados que reciben tratamiento antibiótico desarrollarán diarrea. *Clostridium difficile* es la causa más frecuente de diarrea infecciosa adquirida en un hospital en el mundo desarrollado y en los últimos años se asocia cada vez con mayor morbimortalidad.

Aunque *C. difficile* puede estar presente en las heces de un 3% de adultos sanos es el agente causal del 10-25% de las diarreas por antibióticos, del 50 al 75% de las colitis postratamiento antibiótico, y del 90 al 100% de los casos de colitis pseudomembranosa. Entre un 16 y un 35% de los pacientes hospitalizados puede ser portadores, con tasas proporcionales a la duración de la hospitalización y al uso de antibióticos. La colitis por *C. difficile* también puede ocurrir en pacientes no hospitalizados pero la incidencia es menor. *C. difficile* fue descrito por primera vez en 1935 como parte de la microbiota normal de los neonatos. Es un microorganismo gram positivo, anaerobio obligado y se identificó como el agente etiológico de la colitis pseudomembranosa a finales de los años setenta. *C. difficile* produce esporas que sobreviven fuera del colon durante largos intervalos de tiempo y son resistentes a muchos desinfectantes. La alteración de la flora colónica por antibióticos de amplio espectro es el factor más habitualmente predisponente para desarrollar diarrea por *Clostridium*. Cualquier antibiótico puede producir diarrea aunque los más frecuentes son clindamicina y cefalosporinas. Tras dicha alteración, esporas de *C. difficile* germinan, colonizan el tracto gastrointestinal y producen toxinas, con una respuesta inflamatoria subsecuente y daño del epitelio intestinal. Solamente son patógenas las cepas de *C. difficile* que producen exotoxinas, específicamente las toxinas A y B. Es probable que algunos factores del huésped contribuyan a un aumento de la incidencia de diarrea por *Clostridium*. Así, se han identificado como factores de riesgo fundamentales: la hospitalización, la institucionalización en residencias, la edad avanzada, la inmunodepresión, un antecedente de cirugía gastrointestinal y, por supuesto, como factor fundamental la exposición a antibióticos. La infección por *C. difficile* también puede aparecer en ausencia de tratamiento previo con antibióticos, especialmente en pacientes con quimioterapia o en tratamiento con inmunosupresores. El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se ha descrito también como un posible factor de riesgo. La infección por *C. difficile* puede ocasionar brotes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Las personas que adquieren *C. difficile* pueden quedar colonizadas o desarrollar la enfermedad, siendo un factor determinante el estado inmunológico del paciente. Los pacientes

con mayor comorbilidad tienen mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad. La infección por *Clostridium* se puede presentar con una gran variedad de síntomas que van desde una diarrea leve hasta una colitis pseudomembranosa grave con riesgo para la vida del paciente. Se cree que la reaparición de *C. difficile* se debe en parte a la aparición de una cepa más virulenta y al envejecimiento de la población. La asociación con un antibiótico específico está relacionado con la capacidad de dicho agente de suprimir la microbiota comensal habitual, la concentración que alcanza en la luz del colon y la resistencia de *C. difficile* a dicho antibiótico. Este último es un factor determinante de la virulencia de *C. difficile*, dado que es resistente a numerosos antibióticos. La mortalidad oscila entre un 6 y un 30% cuando aparece colitis pseudomembranosa.

*C. difficile* produce al menos 2 toxinas llamadas toxina A (TcdA) y toxina B (TcdB), responsables principales de la patogenicidad. TcdA y TcdB (10 veces más potente que la A) alteran el citoesqueleto de las células del epitelio intestinal produciendo cambios morfológicos, inhibición de la división celular y de la función normal de la membrana celular y ocasionando una destrucción del epitelio intestinal. Es posible que haya otros factores como la producción de paracresol, una sustancia con propiedades bacteriostáticas que inhibiría la recolonización del intestino por la microbiota comensal tras el cese del tratamiento antibiótico y la producción por *Clostridium* de distintos factores de adhesión. Desde el año 2000 han aparecido brotes de diarrea por una cepa de *C. difficile* llamada "BI/NAP1/027". Esta cepa produce mayor cantidad de toxinas A y B, tiene una mayor capacidad de esporulación y es más resistente a las quinolonas además de producir una toxina binaria adicional. Tiene además una delección del gen *tcdC*, responsable del control de la producción de toxinas. Por todo ello se asocia con un aumento de la virulencia de la enfermedad.

214

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### Cuadro clínico

No existe una prueba diagnóstica ideal, de forma que la sospecha clínica es clave para establecer el diagnóstico, debiendo hacerse tratamiento empírico cuando el cuadro clínico es compatible aun si los resultados de laboratorio no son concluyentes. La colitis por *Clostridium* debe sospecharse especialmente en pacientes que comienzan con diarrea —a menudo asociada con dolor o malestar abdominal, fiebre y leucocitosis— después de un tratamiento antibiótico. Los antibióticos de mayor riesgo son las cefalosporinas de segunda y tercera generación, la clindamicina y las fluoroquinolonas.

Sin embargo, la presentación clínica de la infección por *C. difficile* es muy variable y puede ir desde ser portador asintomático hasta la aparición de enfermedad cólica muy grave. Puede por tanto haber diarrea leve, una colitis sin pseudomembranas, una colitis pseudomembranosa o una colitis fulminante con riesgo para la vida del paciente. Las formas leves se suelen acompañar de dolor abdominal cólico pero puede haber ausencia de síntomas sistémicos o de hallazgos relevantes en la exploración física. La colitis moderada-grave suele manifestarse como diarrea profusa, dolor y distensión abdominal y en algunos casos hemorragia digestiva oculta. También pueden aparecer síntomas de enfermedad sistémica como fiebre, náuseas, anorexia y malestar general. Los pacientes con afectación predominante del ciego y el colon derecho pueden tener leucocitosis y dolor abdominal pero ausencia de diarrea. Ésta también puede no presentarse en pacientes con colitis pseudomembranosa grave que desarrollan megacolon tóxico e íleo paralítico. En la analítica suele haber leucocitosis (a veces muy llamativa), aumento de la proteína C reactiva y disminución de la

albúmina sérica. Puede aparecer dilatación del colon en las placas simples de abdomen y en la tomografía computarizada (TC) abdominal. En un 1-3% de los pacientes puede haber colitis fulminante, con íleo, megacolon tóxico e incluso perforación.

Otras complicaciones posibles de la infección por *C. difficile* son: diarrea crónica, hipoalbuminemia con anasarca y artritis reactiva poliarticular.

## Pruebas de imagen

Aunque en muchos casos los hallazgos endoscópicos son inespecíficos y se limitan a edema, eritema y friabilidad de la mucosa, la presencia de placas amarillentas sobrelevadas adheridas a la mucosa, pero que se pueden desprender, es patognomónica de colitis pseudomembranosa. Las pseudomembranas son más pronunciadas en recto y sigma. Si la enfermedad es grave puede producir adelgazamiento de la pared del colon que también puede valorarse mediante una TC.

## Estudios de laboratorio

Existen distintos métodos para diagnosticar la infección por *C. difficile*. Entre ellos se incluye el cultivo, la determinación directa de toxinas, la detección del efecto citopático de las toxinas en un medio de cultivo celular, la detección de antígeno de *C. difficile* y las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. La confirmación de la infección debe hacerse demostrando la presencia de *C. difficile* o sus toxinas en una muestra de heces. En la tabla 19-1 se resumen dichos métodos.

El análisis de citotoxicidad celular se ha considerado el patrón oro para el diagnóstico de esta infección. Consiste en inocular un filtrado de heces en un medio de cultivo celular y observar el efecto citopático de las toxinas, que ocasionan la rotura del esqueleto celular. Es muy sensible y puede detectar concentraciones de toxina hasta 1.000 veces menores que con ELISA. Sin embargo los resultados pueden demorarse hasta 72 h.

También se emplean otras pruebas como las técnicas moleculares para identificar material genético de *Clostridium* en heces y la reacción en cadena de la polimerasa para amplificación del gen de TcdB.

La mayor parte de los laboratorios utilizan ELISA para detectar TcdA y TcdB. Este análisis es rápido y relativamente fácil de realizar, pudiendo obtener los resultados el mismo día. Sin embargo su sensibilidad es baja. La Infectious Disease Society of America recomienda como patrón oro para la infección por *C. difficile* la detección tanto de TcdA como de TcdB.

Tabla 19-1 Métodos de detección de *Clostridium difficile*

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Análisis de citotoxicidad celular	92,7-100	99-100
Cultivo tisular	96,4	99,1
ELISA para toxina A + B	66-96,2	93,5-100
ELISA para toxina A	65,4-88,3	65,4-100
Reacción en cadena de la polimerasa	87-91,5	96-100

Adaptada de Aslam y Musher.

## CLASIFICACIÓN POR GRAVEDAD

Hay una serie de marcadores que se asocian con la gravedad de la colitis, aunque su valor pronóstico es incierto.

Son signos de colitis grave:

- Clínicos: fiebre (temperatura > 38,5 °C), escalofríos; inestabilidad hemodinámica incluyendo signos de shock séptico; signos de peritonitis, incluyendo disminución marcada de los ruidos abdominales; distensión abdominal, defensa abdominal; signos de íleo, incluyendo vómito y ausencia de expulsión de heces.
- Analíticos: leucocitosis (recuento > 15 x 10<sup>9</sup>/l), desviación izquierda, aumento de la creatinina (> 50% por encima de la basal), aumento del lactato sérico.
- De imagen: presencia de colitis pseudomembranosa en la endoscopia, distensión del colon en radiografía simple o TC abdominal, engrosamiento de la pared abdominal, atenuación de la gasa pericólica o ascitis no explicada por otras causas.

216

También debe considerarse como grave la colitis por *Clostridium* que aparezca en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), con comorbilidades importantes, ingresados en la unidad de vigilancia intensiva, o con inmunodeficiencia, aunque no presenten ninguno de los signos o síntomas anteriores.

## TRATAMIENTO MÉDICO

En los últimos años ha habido un incremento en el fallo del tratamiento antibiótico habitual y un aumento de las recaídas tras la suspensión de éste. Los 2 objetivos fundamentales del tratamiento son mejorar la sintomatología del paciente e impedir con los métodos adecuados de aislamiento que la infección por *Clostridium* se propague a otros pacientes. Además de proporcionar un aporte de líquidos y electrolitos adecuado y de no usar antidiarreicos, debe suspenderse en la medida de lo posible el tratamiento con el antibiótico causante.

### Tratamiento con antibióticos

#### *Tratamiento inicial o primera recurrencia*

En colitis no grave (menos de 4 deposiciones por día y sin signos de colitis grave) claramente inducida por el uso de antibióticos es posible suspender el antibiótico causante y observar la respuesta clínica, siempre y cuando se haga un seguimiento estricto del paciente. Deben evitarse los antidiarreicos. No hay evidencia de que un cambio a un antibiótico de menor riesgo que el causante del cuadro pueda ser efectivo. Si el tratamiento antibiótico no puede suspenderse debe iniciarse tratamiento para la infección por *Clostridium*.

En todos los demás casos, incluso si no se dispone de la confirmación del laboratorio, se debe iniciar tratamiento médico siempre y cuando la sospecha clínica sea suficiente.

Si puede usarse la vía oral:

- Colitis no grave: metronidazol oral (250-500 mg/8 h) durante 10 días.
- Colitis grave (la que presenta uno o más de los marcadores mencionados en el apartado “Clasificación por gravedad”): vancomicina oral (125 mg/6 h) durante 10 días (vancomicina oral puede ser sustituida por teicoplanina cada 12 h).

Cuando no es posible la administración oral:

- Colitis no grave: metronidazol (500 mg/8 h i.v.) durante 10 días.
- Colitis grave: metronidazol (500 mg/8 h i.v.) durante 10 días + vancomicina intracólica (500 mg) en 100 ml de suero fisiológico cada 4-12 h y/o 500 mg de vancomicina cada 6 h por sonda nasogástrica.

### Tratamiento médico de las recaídas

La recurrencia es similar tanto si se ha usado metronidazol como vancomicina. Se recomienda tratar la primera recaída igual que si se tratara de un primer episodio, a no ser que la enfermedad haya progresado de no grave a grave.

#### Primera recaída

Las mismas recomendaciones que para el tratamiento inicial.

#### Segunda recaída y subsecuentes

- Si se puede usar la vía oral: administrar 125 mg de vancomicina oral cada 6 h durante al menos 10 días y considerar dosis decrecientes durante 6-8 semanas (vancomicina se puede sustituir por 100 mg de teicoplanina oral cada 12 h).
- Cuando no es posible la administración oral: administrar 500 mg i.v. de metronidazol cada 8 h durante 10-14 días, además de enemas de 500 mg de vancomicina en 100 ml de suero fisiológico cada 4-12 h y/o 500 mg de vancomicina cada 6 h por sonda nasogástrica.

### Tratamiento con anticuerpos monoclonales

En un estudio aleatorizado prospectivo, al añadir anticuerpos monoclonales contra las toxinas de *C. difficile* al tratamiento antibiótico, disminuyó significativamente la recurrencia de infección por *C. difficile* de la cepa epidémica BI/NAP1/027.

### Tratamiento con probióticos

Un metanálisis reciente de la Biblioteca Cochrane mostró que no hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento probiótico como adyuvante de la terapia antibiótica para el manejo de la colitis por *Clostridium*. Tampoco hay evidencia que apoye el uso de probióticos solos en esta entidad.

### Perspectivas futuras

Varios estudios sugieren que fidaxomicina —el primero de un nuevo tipo de antibióticos— será un tratamiento muy eficaz en un futuro próximo.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Un número pequeño pero creciente de pacientes con infección por *Clostridium* puede desarrollar una colitis fulminante y algunos de ellos requerirán una colectomía urgente. La colitis fulminante por *C. difficile* puede pasar inadvertida en sus estadios iniciales, porque no presenta un cuadro clínico específico, pudiendo alcanzar una mortalidad en torno al 80%. El diagnóstico y tratamiento tempranos son esenciales para mejorar el pronóstico. El

procedimiento quirúrgico de elección es la colectomía abdominal subtotal con ileostomía terminal. La colectomía debe hacerse en las siguientes situaciones: perforación del colon, megacolon tóxico o íleo grave con deterioro del paciente que no respondan a tratamiento médico. La mortalidad postoperatoria es alta, por lo que, aunque no existen recomendaciones claras, se aconseja intervenir en los estadios no demasiado evolucionados. Hay algunos predictores de mortalidad, como cuando se presenta colitis grave en pacientes con EII, en pacientes con cirugía abdominal reciente o en aquellos con un lactato sérico  $> 5$  mmol/l. En estos enfermos debe hacerse una consulta precoz con cirugía debido a la posibilidad de que se trate de una colitis refractaria a tratamiento médico. En otros casos, la colitis asociada a disfunción orgánica como el requerimiento de sustancias vasoactivas, el aumento del lactato sérico, la leucocitosis  $> 15.000$ , la hipoalbuminemia o el fallo respiratorio agudo son parámetros que pueden indicar la necesidad de tratamiento quirúrgico. Una TC abdominal puede ayudar al diagnóstico, apareciendo datos como el engrosamiento de las paredes colónicas, el signo del acordeón o la ascitis no explicada por otras causas.

218

## SITUACIONES ESPECIALES

Metronidazol debe evitarse en el embarazo. En casos de insuficiencia hepática grave o aclaramiento de creatinina  $< 10$  ml/min se aconseja reducir la dosis a la mitad. En caso de toxicidad se puede eliminar de forma eficaz por hemodiálisis. Vancomicina oral —dada su escasa absorción— tampoco plantea problemas colaterales, por lo que es de elección durante el embarazo. En pacientes con brote grave e íleo completo, en los que la medicación oral sería totalmente ineficaz, existe la opción de asociar vancomicina rectal (500 mg en 100 ml de suero salino cada 4-12 h) a metronidazol (500 mg/8 h i.v.).

Se ha descrito en los últimos años un aumento de la incidencia de colitis por *Clostridium* entre los pacientes con EII, fundamentalmente en los que presentan afectación colónica (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de colon), así como una peor evolución en este subgrupo de pacientes con una mayor necesidad de colectomía. En estos casos se deberá solicitar la toxina varias veces para aumentar la sensibilidad de las técnicas de detección (ELISA) y, probablemente, en los casos de elevada sospecha clínica y con colitis fulminante, corticorrefractarios, o en los que presentan una mala evolución tras una respuesta clínica inicial se deberá comenzar con tratamiento empírico antibiótico; dado el mal pronóstico descrito para estos pacientes.

## NORMAS DE PROFILAXIS, DIAGNÓSTICO PRECOZ Y SEGUIMIENTO

### Profilaxis

Para disminuir la incidencia de la diarrea por *C. difficile* es esencial la aplicación de una política adecuada de prescripción de antibióticos. De hecho, estudios no controlados sugieren que los cambios en la política antibiótica pueden conseguir la desaparición de epidemias por *Clostridium*. En este sentido, se puede actuar a diferentes niveles:

- Mediante la aplicación, preferentemente en ancianos o en pacientes con malnutrición y/o gravedad, de unos protocolos correctos de administración de antibióticos que restrinjan la prescripción de clindamicina, cefalosporinas de segunda-tercera generación y quinolonas; la elaboración de protocolos/guías de antibioterapia locales, así como fomentar la participación en los programas de vigilancia epidemiológica.

- Utilización adecuada de antibióticos empíricos y cambio precoz en función del resultado de los gérmenes específicos y su antibiograma, con duraciones adecuadas del tratamiento.
- Como se ha probado en algunos ensayos controlados, es posible que el uso simultáneo de probióticos resulte en una disminución de la diarrea postantibiótica.

No obstante, numerosos estudios han demostrado que la medida que más reduce la transmisión de infecciones en los hospitales es el lavado de manos (sólo se lleva a cabo el 20% de las veces necesarias a pesar de haberse descrito como clave hace más de 150 años) y el uso adecuado de guantes. En este sentido, se recomienda aplicar las siguientes medidas:

- Lavarse las manos, utilizando preferentemente agua y jabón en lugar de los preparados con alcohol, después de cada exploración física y antes de la siguiente.
- La eliminación de esporas del ambiente también es importante y, durante los brotes, deben utilizarse agentes esporicidas (p. ej., desinfectantes que contengan altas concentraciones de cloro [5.000 mg/l] o peróxido de hidrógeno al 7%).
- Medidas de prevención domiciliaria al alta hasta el cese de la diarrea: lavado de manos antes de comer y después de utilizar el baño, empleo de desinfectantes para la cocina y el baño con mezclas de cloro y agua (una parte Cl/10 de H<sub>2</sub>O).
- Sospecha y diagnóstico precoz así como aislamiento del paciente.
- Tomar medidas enérgicas de control de la infección al detectarse un caso; entre ellas, la declaración inmediata es la más eficaz.

219

Se ha propuesto el uso de *probióticos* (*Lactobacillus/Sacharomyces*) para intentar disminuir la incidencia de colitis por *C. difficile* con resultados controvertidos y escasa evidencia. También se ha relacionado la toma de IBP con un aumento del riesgo de recidiva (42% en un reciente estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyó a más de 1.400 pacientes); una razón más para utilizar de forma adecuada estos fármacos y evitar su prescripción prolongada sin indicación. Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) ha comunicado una disminución del riesgo de recidiva al asociar al tratamiento antibiótico anticuerpos frente a ambas toxinas de *C. difficile*.

## Diagnóstico precoz

La aparición de un cuadro diarreico en un paciente sin otras causas aparentes (incluida la farmacológica) —en la que existe el antecedente de tratamiento antibiótico en los 2 meses previos— debe ir seguida de la solicitud precoz de una determinación de toxinas de *C. difficile* en heces (que puede repetirse si la sospecha clínica es elevada en 24 h), así como de coprocultivos. En caso de duda, la colonoscopia con toma de muestras para estudio microbiológico e histológico es la prueba de referencia.

## Seguimiento clínico

Hasta un 20% de los pacientes presenta una recaída en los meses siguientes, sin diferencias en función del antibiótico utilizado, y el riesgo de un tercer episodio asciende a un 50-60%. La mayor parte de las veces, la recaída se produce entre 1 y 5 semanas tras la finalización del cuadro clínico. Existen varias opciones de tratamiento que ya se han mencionado anteriormente.

Es necesario esperar que se lleven a cabo ECA que confirmen los resultados que provienen de series de casos clínicos en los que se ha asociado rifaximina al tratamiento antibiótico; se ha utilizado inmunización pasiva con inmunoglobulina intravenosa, o se ha empleado la bacterioterapia fecal con éxito en casos de refractariedad.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

220

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
Las medidas higiénicas y una adecuada política antibiótica reducen la incidencia de infección por <i>C. difficile</i>	2c	B
El tratamiento de elección en brotes leves-moderados es metronidazol, aunque vancomicina es igual de eficaz	1b	A
Vancomicina es de elección en los brotes graves	1b	A
Existen alternativas con eficacia terapéutica adecuada, como teicoplanina o bacitracina pero con mucha menor experiencia clínica	1b	A
La asociación de anticuerpos frente a las toxinas de <i>C. difficile</i> podría disminuir el riesgo de recidiva	1b	A
La asociación de rifaximina o de <i>Saccharomyces boulardii</i> al tratamiento antibiótico, los tratamientos con inmunoglobulina y la bacterioterapia fecal podrían ser una opción en los casos de recidiva sin respuesta a antibióticos	4	C

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35:315-35.
- Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:758-64.
- Bauer MP, Kuijper EJ, Van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1067-79.
- Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1053-66.
- Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2008;70:298-304.
- Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, Reeves ME. Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:3195-203.
- Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med.* 2010;362:197-205.
- Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD004610.
- Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD004611.
- Seder CW, Villalba MR, Robbins J, et al. Early colectomy may be associated with improved survival in fulminant *Clostridium difficile* colitis: an 8-year experience. *Am J Surg.* 2009;197:302-7.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Algo está cambiando en la diarrea por *C. difficile*: hay cepas nuevas —resistentes a quinolonas, con múltiples epidemias— que afectan a pacientes fuera del ámbito hospitalario y sin toma previa de antibióticos, con un curso clínico más grave, mayor mortalidad y mayor refractariedad.
- La administración de IBP, que a veces se lleva a cabo de manera indiscriminada, podría ser uno de los factores implicados en este cambio epidemiológico. Es necesario ser más estrictos en su indicación y mantenimiento a largo plazo.
- Se debe investigar el papel que representa *C. difficile* en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal; son necesarios estudios prospectivos que confirmen su papel en la peor evolución clínica de los pacientes con brote grave, así como investigar su papel patógeno o simplemente portador en los brotes leves.
- Las recaídas son cada vez más frecuentes. Necesitamos mayor evidencia sobre nuevos antibióticos en desarrollo, tratamientos inmunológicos y otras opciones como la bacterioterapia fecal.
- El control de la infección debe ser una cuestión de todos los centros, tanto de los hospitalarios como de los de atención primaria, así como de la política sanitaria del país.





# Diarrea crónica y malabsorción intestinal

M. Esteve Comas y D. Monfort Miquel

## DEFINICIÓN

223

### Definición de diarrea crónica

Se define diarrea a cualquier variación significativa de las características de las deposiciones con respecto al hábito deposicional previo del paciente, ya sea en aumento del volumen o de la frecuencia, con disminución de la consistencia de las heces. Hay que distinguir la diarrea de laseudodiarrea, en la que existe un aumento de frecuencia deposicional pero con heces sólidas.

En la literatura médica se define diarrea por el peso de las heces (> 200 g/día). Sin embargo, esta definición no tiene en cuenta que personas con una elevada ingesta de fibra insoluble pueden presentar un peso de la deposición elevado de forma habitual (300 g/día), pero con consistencia normal. Por el contrario, algunos sujetos que consultan por diarrea presentan un peso normal de las heces pero con consistencia líquida. De forma arbitraria se considera que la diarrea es crónica cuando tiene una duración superior a las 4 semanas.

### Definición de malabsorción intestinal

Conceptualmente es útil separar el término “maldigestión” del de “malabsorción”. Se entiende por maldigestión la hidrólisis defectuosa de nutrientes y la malabsorción como la alteración de la absorción mucosa de los nutrientes. Aunque esta distinción puede ser útil en el ámbito fisiopatológico, la presentación y manifestaciones clínicas son parecidas. Actualmente el cuadro clínico clásico de malabsorción (paciente con deposiciones abundantes, pastosas, espumosas, con desnutrición y distensión abdominal) es muy poco frecuente, siendo lo más habitual encontrarse ante el diagnóstico diferencial de un cuadro de diarrea crónica acuosa o síntomas gastrointestinales inespecíficos, pérdida de peso, anemia o únicamente alteración analítica. En este sentido, y dado que la malabsorción (generalmente de nutrientes específicos) se manifiesta con frecuencia como un cuadro de diarrea crónica, se abordaran ambos temas conjuntamente.

## CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La lista de causas de diarrea crónica es muy extensa y se detalla en la tabla 20-1. Clásicamente se ha utilizado una clasificación de las causas de diarrea crónica basada en el mecanismo fisiopatológico que la ocasiona y que incluye estas categorías: a) infla-

Tabla 20-1 Etiología de la diarrea crónica

Diarrea funcional/síndrome de intestino irritable
Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)
Colitis microscópica (colitis colágena, colitis linfocítica)
Enfermedad celíaca
Enfermedad de Whipple
Isquemia intestinal
Síndromes de malabsorción de hidratos de carbono por déficit de lactasa, hidratos de carbono poco absorbibles de la dieta (sorbitol, fructosa, fibra, fécula, lactulosa)
Malabsorción de ácidos biliares (idiopática, obstrucción vía biliar, alteración íleon terminal)
Diverticulosis intestino delgado
Neoplasias (adenoma vellosa, adenocarcinoma de colon, linfoma intestinal)
Fármacos (antibióticos, hipotensores, antiarrítmicos, antineoplásicos, antiácidos, antidiabéticos, etc.)
Abuso crónico de laxantes
Alcohol
Infecciones bacterianas crónicas/infecciones por hongos/infecciones por parásitos
Infecciones oportunistas en inmunodeprimidos ( <i>Cryptosporidium</i> , <i>Isospora belli</i> , <i>Mycobacterium avium</i> )
Enteritis o colitis por radiación
Cirugía previa (gastrectomía, gastroyeyunostomía, vagotomía, colecistectomía, resección intestinal)
Insuficiencia pancreática (pancreatitis crónica, pospancreatitis aguda grave, neoplasia de páncreas, fibrosis quística)
Causas endocrinas (hipertiroidismo, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus)
Tumores neuroendocrinos (gastrinoma, VIPoma, carcinoma medular de tiroides, ganglioneuroma)
Mastocitosis sistémica
Trastornos infiltrativos intestinales (amiloidosis, esclerodermia)
Impactación fecal, incontinencia anal
Alergia alimentaria (proteínas de la leche, de la soja)
Diarrea crónica idiopática

matoria; b) osmótica; c) secretora, y d) por alteración de la motilidad. Sin embargo, desde el punto de vista de la práctica clínica tiene mayor interés distinguir entre pacientes con diarrea crónica con características que sugieren funcionalidad (ausencia de signos de alarma) o que sugieren organicidad. Este diagnóstico diferencial es muy importante ya que el enfoque de ambas situaciones varía ostensiblemente. Por otra parte, y como se detallará más adelante, dentro del grupo de pacientes con diarrea sin signos de alarma e indicativa, por tanto, de diarrea funcional, se encuentran entidades que tienen una base orgánica. La secuencia de exploraciones va a depender de la orientación diagnóstica que proporciona la anamnesis y los resultados de laboratorio y que pueden sugerir diarrea con origen en intestino delgado, colon o ambos.

El diagnóstico de malabsorción se basó durante años en la realización de un tránsito de intestino delgado, una prueba de malabsorción de grasas, un test de d-xilosa, una prueba de función pancreática y una biopsia yeyunal con cápsula. Estas pruebas permitían establecer el diagnóstico de pancreatopatía o de enteropatía, y evaluar la gravedad de la malabsorción en casos de síndrome de intestino corto. La disponibilidad de más y mejores técnicas

Tabla 20-2 Enfermedades que causan malabsorción o maldigestión

**Fase luminal:**

Disminución de la disponibilidad de los nutrientes:

- Deficiencia de cofactores (anemia perniciosa; cirugía gástrica)
- Consumo de nutrientes (sobrecrecimiento bacteriano)

Alteración en la solubilización de las grasas:

- Reducción de la síntesis de sales biliares (enfermedad hepatocelular)
- Alteración en la secreción de sales biliares (colestasis crónica)
- Inactivación de sales biliares (sobrecrecimiento bacteriano)
- Alteración en la liberación de colecistoquinina (enfermedad de la mucosa)
- Aumento en la pérdida de sales biliares (enfermedad del íleon terminal o resección)

Alteración en la hidrólisis de los nutrientes:

- Inactivación de lipasas (síndrome de Zollinger-Ellison)
- Deficiencia enzimática (insuficiencia pancreática o cáncer)
- Tránsito intestinal rápido (resección, *bypass* intestinal, hipertiroidismo)

**Fase mucosa:**

Pérdida extensa de mucosa (resección o infarto)

Enfermedad difusa de la mucosa:

- Celiaquía
- Esprúe tropical
- Enfermedad de Crohn
- Enteritis por radiación
- Infección (enfermedad de Whipple, enteropatía del sida, otras infecciones intestinales)
- Fármacos
- Infiltraciones (mastocitosis, gastroenteritis eosinofílica, amiloidosis)

Alteración del enterocito:

- Déficit de hidrolasas (lactasa, sacarasa-isomaltasa, trehalasa)
- Defectos de transporte (cistinuria de Hartnup, captación de folato y vitamina B<sub>12</sub>)
- Alteraciones en el procesamiento epitelial (abetalipoproteinemia)

**Fase de transporte:**

Insuficiencia vascular (ateromatosis, vasculitis)

Obstrucción linfática (linfangiectasia intestinal, radiación, pericarditis obstructiva, endometriosis intestinal, linfoma, mesenteritis retráctil, tuberculosis y sarcoidosis mesentérica, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple)

de imagen (enterorresonancia, cápsula endoscópica y enteroscopia), la mayor facilidad para la toma de biopsias endoscópicas y la disponibilidad de tests diagnósticos específicos han sustituido el esquema diagnóstico clásico basado en la fisiopatología por un esquema diagnóstico basado en la etiología. En la tabla 20-2 se detallan las causas más importantes de malabsorción o maldigestión.

### Diarrea crónica con características de funcionalidad

La ausencia de una serie de síntomas o signos de alarma (tabla 20-3), la normalidad de la analítica sanguínea y la negatividad de los exámenes en heces para agentes infecciosos, sugieren diarrea crónica de causa funcional. No obstante, existen algunas enfermedades de base orgánica que producen un cuadro de diarrea crónica clínicamente

**Tabla 20-3** Diarrea crónica: síntomas, signos y alteraciones analíticas indicativas de organicidad

Presencia de sangre en las heces
Aparición de fiebre
Pérdida reciente de peso (> 5 kg) (en ausencia de otros motivos que lo expliquen)
Inicio reciente de los síntomas o cambio en las características previas de éstos
Aparición en edades avanzadas (> 40 años)
Historia familiar de cáncer o pólipos colorrectales
Diarrea nocturna
Diarrea que persiste tras el ayuno
Heces muy abundantes o esteatorreicas
Volumen de heces de 24 h > 400 ml/día
Anomalías en la exploración física (hepatosplenomegalia, adenopatías, masa abdominal)
Presencia de anemia, macrocitosis, hipoprotrombinemia, hipoalbuminemia
Elevación reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, VSG, fibrinógeno)

VSG: velocidad de sedimentación globular.

226

indistinguible de la diarrea funcional. La importancia de estas entidades reside en que afectan a un número importante de pacientes, son de fácil diagnóstico y tienen un tratamiento específico. Las pruebas requeridas para su diagnóstico son sencillas y coste-efectivas, pero no se hallan plenamente difundidas, realizándose algunas de ellas sólo en centros muy especializados. Estas entidades son: colitis microscópica, malabsorción de ácidos biliares, intolerancia a azúcares como la lactosa, la fructosa y el sorbitol, y enfermedad celíaca.

La evaluación de la diarrea crónica con características de funcionalidad debe incluir además de la anamnesis y la exploración física:

- Analítica general con bioquímica, hemograma y recuento leucocitario, velocidad de sedimentación globular (VSG), estudio de función tiroidea (TSH), proteína C reactiva, tasa de protrombina, calcio y fósforo.
- Coprocultivo y estudio de parásitos en heces en 3 muestras y detección de toxina de *Clostridium difficile*.

Varios estudios apoyan que el test inmunológico que detecta antígenos específicos de *Giardia* (ELISA) es más sensible, rápido y coste-efectivo que el examen convencional para huevos y parásitos con microscopía, en la detección de *Giardia lamblia* en muestras de heces. La sensibilidad para el test convencional realizado en dos o tres muestras de heces es superior al 90% (67-80% en sólo una muestra), y la del test inmunológico es cercana al 100% (80-93% en una muestra). Su uso, sin embargo, debería restringirse a zonas geográficas donde la prevalencia de otros parásitos intestinales patógenos sea baja o nula. En muy raras ocasiones, *Campylobacter* o *Salmonella* pueden ser causantes de una diarrea crónica, así como la infección por *Candida albicans* o *C. difficile* sobre todo tras el uso de antibióticos de amplio espectro. Todas estas infecciones son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos. Algunos pacientes presentan diarrea prolongada (más allá de las 4 semanas) tras un episodio de diarrea aguda infecciosa que suele ceder de forma espontánea en un período de tiempo más dilatado. Sin embargo, en algunos casos la diarrea postinfecciosa puede persistir durante años en lo que se conoce con el término de síndrome de intestino irritable posdisentería.

Si la diarrea persiste, debe iniciarse una segunda fase de estudio que debe incluir:

1. Determinación de antitransglutaminasa tisular (Ac t-TG) y/o anticuerpos antiendomiso (AAE) séricos junto con dosificación de inmunoglobulinas, para descartar enfermedad celíaca.
2. Colonoscopia total con ileoscopia, y con toma de biopsias múltiples del colon si la mucosa del colon es macroscópicamente normal, para descartar una colitis microscópica (colágena o linfocítica).
3. Prueba del aliento de hidrógeno para descartar intolerancia a la lactosa y otros azúcares (fructosa y sorbitol).
4. Prueba de retención abdominal de <sup>75</sup>Se-homotaurocolato para descartar la presencia de malabsorción de ácidos biliares.
5. Otras técnicas de imagen. La enterorresonancia se está imponiendo como técnica radiológica de elección para el estudio morfológico del intestino delgado en sustitución del tránsito intestinal baritado. Tiene como ventajas adicionales respecto al tránsito la ausencia de irradiación y la mayor información obtenida, ya que permite la visualización no sólo del intestino sino de toda la cavidad abdominal. Otras técnicas de imagen como la cápsula endoscópica, la ecografía abdominal o la enterotomografía computarizada pueden tener un papel en la evaluación los procesos inflamatorios o tumorales del intestino. Su uso dependerá de la disponibilidad y de la experiencia de cada centro.
6. Manometría anorrectal si la incontinencia anal es un síntoma importante y la diarrea es de poco volumen.

227

La negatividad de todas estas pruebas descarta prácticamente con certeza absoluta la existencia de una enfermedad orgánica y permite establecer el diagnóstico de diarrea funcional auténtica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en algunos pacientes pueden coexistir más de una de estas alteraciones, por lo que es recomendable ser sistemáticos para establecer un correcto diagnóstico.

Los valores séricos de AAE y Ac t-TG tienen una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad celíaca con atrofia completa (grado IIIc de la clasificación de Marsh) cercanos al 95%. En sujetos con déficit selectivo de IgA hay que determinar los anticuerpos de tipo IgG. Hay que tener en consideración que en las formas histológicamente menos graves (atrofia subtotal o parcial o enteritis linfocítica; grados I a IIIb de la clasificación de Marsh), los porcentajes de positividad de los autoanticuerpos específicos oscila entre el 30 y el 70% dependiendo de la gravedad de la lesión. Por tanto, si existe un alto índice de sospecha debe realizarse biopsia duodenal (con 4 muestras, pues la lesión puede ser parcheada), mediante una endoscopia digestiva alta, independientemente del resultado de los marcadores serológicos. La positividad del estudio genético HLA-DQ2/DQ8 junto con una lesión compatible apoya firmemente el diagnóstico de enfermedad celíaca. Es importante recordar que la mayoría de los pacientes con celiaquía del adulto presentan formas poco sintomáticas de la enfermedad, de manera que el cuadro de malabsorción clásico con esteatorrea es en actualidad muy poco frecuente. En este sentido, se considera que alrededor del 5% de los pacientes con síntomas indicativos de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea presentan en realidad enfermedad celíaca. El diagnóstico de certeza se establece con el hallazgo de una lesión histológica característica y con una respuesta clínica y serológica y/o histológica a la dieta sin gluten.

La toma de biopsias escalonadas de un colon macroscópicamente normal permite diagnosticar la colitis colágena y la colitis linfocítica. En estas entidades la clínica es, en general, superponible a una diarrea funcional o a un síndrome de intestino irritable y la analíti-

ca general suele ser normal, sin alteración de los reactantes de fase aguda, a diferencia de la enfermedad inflamatoria intestinal clásica. Para el diagnóstico, es fundamental una excelente relación entre el clínico, el endoscopista y el patólogo. En un estudio epidemiológico realizado recientemente en España se observó una incidencia media anual de colitis colágena de  $1,1/10^5$  habitantes-año en un período de 5 años. Además, la incidencia de colitis linfocítica fue 3 veces superior. Aunque pueden presentarse en personas jóvenes, en ambas enfermedades se ha observado un pico de incidencia sobretodo en mujeres de edad superior a 60 años.

La malabsorción de azúcares de la dieta como la lactosa, la fructosa y el sorbitol es relativamente frecuente, y puede considerarse fisiológica, en la población adulta sana. Con frecuencia esta malabsorción se acompaña de síntomas de intolerancia en forma de diarrea, meteorismo y/o dolor abdominal. La Asociación Americana de Gastroenterología recomienda realizar una prueba para descartar la intolerancia a la lactosa antes de hacer un diagnóstico de diarrea funcional. Probablemente, debería descartarse también la malabsorción de los otros azúcares mencionados, aunque este aspecto no se ha evaluado ampliamente. El diagnóstico se establece de forma sencilla mediante un test de aliento de hidrógeno, que es una exploración simple, no invasiva y económica. Además de la hipolactasia primaria adquirida del adulto, que es la más frecuente de malabsorción de lactosa, hay que tener en cuenta que la hipolactasia puede ser secundaria a enteropatías difusas como gastroenteritis aguda, enfermedad celíaca, etc.

La malabsorción idiopática de ácidos biliares era considerada hasta hace poco como una entidad poco frecuente; sin embargo, estudios recientes han mostrado una frecuencia cercana al 60% en pacientes con diarrea crónica de características funcionales, y del 80% si el peso de las heces de 24 h estaba aumentado ( $> 200$  g/día). También puede observarse malabsorción de ácidos biliares secundaria, después de la realización de una colecistectomía. En ambos casos, la diarrea mejora ostensiblemente con la administración de quelantes de los ácidos biliares (resincolestiramina).

### Diarrea crónica con características orgánicas

En la tabla 20-4 se muestran las pruebas diagnósticas necesarias en la evaluación de un paciente con diarrea crónica. El enfoque inicial debe hacerse a partir de las características clínicas de cada paciente. Una correcta anamnesis puede orientar el cuadro hacia una diarrea con origen en el intestino delgado o el colon proximal cuando las heces son voluminosas, líquidas o pastosas, brillantes y se acompañan de dolor cólico periumbilical. En cambio, las deposiciones semilíquidas o líquidas, escasas, con sangre, moco o pus, que se acompañan de urgencia o tenesmo y de dolor hipogástrico o sacro, orientan más hacia una diarrea de origen distal, en colon izquierdo y/o recto. En general, en estos casos sólo se requerirá la realización de una prueba para realizar el diagnóstico, ya sea una gastroscopia con biopsias de la tercera porción duodenal ante la sospecha de enteropatía con malabsorción o una colonoscopia más ileoscopia con toma de biopsias ante la sospecha de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal.

Con frecuencia, la distinción entre diarrea de origen en el colon o en el intestino delgado no es tan fácil. Sin embargo, suele existir algún otro síntoma o alteración analítica, además de la diarrea, como puede ser el retraso de crecimiento en niños, la pérdida de peso, las aftas bucales recidivantes, la anemia macro o macrocítica o la disminución del tiempo de protrombina, que orientan hacia el diagnóstico de enfermedad celíaca. En estos casos también está indicada la realización de una biopsia duodenal endoscópica sin necesidad de realizar más pruebas complementarias. La presencia de fiebre, pérdida de peso y una

Tabla 20-4 Pruebas necesarias para el diagnóstico de la diarrea crónica

**Utilización frecuente:**

- Bioquímica general
- Hemograma y recuento
- Hormonas tiroideas
- Dosificación de inmunoglobulinas
- Anticuerpos antiendomiso y/o antitransglutaminasa tisular
- Coprocultivo y detección toxina *Clostridium difficile*
- Parásitos y huevos en heces
- Sangre oculta en heces
- Test cualitativo grasa fecal (tinción de Sudán)
- Gastroscopia y biopsias/biopsias 3ª porción duodenal-yeyuno/aspiración para parásitos y cultivo bacteriano cuantitativo
- Enteroscopia
- Colonoscopia/ileoscopia y biopsias/biopsias escalonadas del colon
- Enterorresonancia magnética / tránsito baritado de intestino delgado
- Ecografía abdominopélvica
- Prueba de retención abdominal de <sup>75</sup>Se-homotourocolato (absorción de ácidos biliares)
- Prueba del aliento de hidrógeno: absorción de lactosa, fructosa y sorbitol, absorción de glucosa (sobrecrecimiento bacteriano), tiempo de tránsito boca-ciego (lactulosa)
- Manometría rectal (si la incontinencia en un problema importante)

**Utilización menos frecuente:**

- Gammagrafía con leucocitos marcados
- Tomografía computarizada abdominal
- Arteriografía mesentérica
- Osmolalidad, pH y electrolitos (sodio, potasio) en el agua fecal
- Determinación de laxantes en agua fecal (alcalinización para fenolfaleína)
- Serología *Yersinia enterocolitica*
- Test de grasa fecal cuantitativa o semicuantitativa (test de van de Kamer/esteatocrito)
- Determinación en sangre de: gastrina, serotonina, cromogranina, histamina, glucagón, cortisol, péptido vasoactivo intestinal, calcitonina
- Determinación en orina de ácido 5-hidroxiindolacético, ácido vanilmandélico/metanefrinas, histamina
- Pruebas de función pancreática exocrina (test de PABA, elastasa fecal)

analítica con marcadores biológicos de inflamación elevados (VSG, proteína C reactiva, fibrinógeno) sugiere que la diarrea pueda ser secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal; en estos casos, la realización de colonoscopia más ileoscopia, seguida de una técnica de imagen para visualización del intestino delgado (enterorresonancia y/o cápsula endoscópica) proporciona el diagnóstico. En los pacientes de más de 40 años de edad con inicio reciente de un cuadro de diarrea crónica, la exploración inicial debe de ser la colonoscopia para descartar la existencia de una neoplasia de colon. En general, la inspección de la mucosa cólica mediante colonoscopia es útil en el diagnóstico de melanosis coli, pólipos, tumores, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis infecciosa enteroinvasiva y colitis isquémica. Por otro lado, la toma de biopsias en individuos con diarrea crónica y mucosa intestinal macroscópicamente normal permite diagnosticar una serie de entidades como colitis microscópicas (previamente citadas), espiroquetosis cólica, amiloidosis, enfermedad de Whipple, infecciones granulomatosas, o esquistosomiasis en su forma crónica. Las biopsias de intestino delgado obtenidas durante la fibrogastroscopia puede permitir

diagnosticar celiacía, giardiasis, enfermedad de Crohn, linfoma intestinal, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Whipple, lingangiectasia, abetalipoproteinemia, amiloidosis, mastocitosis, infecciones por parásitos, hongos, micobacterias y protozoos. La presencia de esteatorrea o sangre oculta en heces aumenta la probabilidad de realizar uno de estos diagnósticos durante la endoscopia.

Si la diarrea se presenta con grandes volúmenes fecales (diarrea muy acuosa) superiores a 1 l diario, asociados a hipopotasemia y deshidratación, debe sospecharse un tumor endocrino con secreción aumentada de péptido intestinal vasoactivo, calcitonina, gastrina, etc. Este tipo de diarrea puede presentarse, también, en pacientes con diarrea ficticia, ya sea por ingesta de laxantes a escondidas o simplemente por añadir agua a las heces. El diagnóstico entre ambas situaciones se puede establecer evaluando la osmolaridad y la concentración de electrolitos en las heces, o la detección en las heces de laxantes.

Múltiples medicaciones pueden ocasionar diarrea, siendo ésta el efecto secundario descrito con mayor frecuencia. Las clases de medicamentos que con mayor frecuencia pueden causar diarrea son: antiácidos, antiarrítmicos, antibióticos, antineoplásicos, antihiper-tensivos, colchicina, colinérgicos, lactulosa, suplementos de magnesio y prostaglandinas. Aunque la diarrea suele tener un efecto causal claro al aparecer pronto tras el inicio del fármaco, puede también aparecer de forma diferida durante un tratamiento farmacológico crónico, incluso sin que se produzca ningún cambio en la posología.

La ingesta crónica de grandes cantidades de alcohol se asocia con frecuencia a diarrea crónica por múltiples mecanismos, que no necesariamente implican la existencia de hepatopatía o pancreatopatía (tránsito intestinal rápido, déficit de disacaridasas, etc.).

230

## TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA DIARREA CRÓNICA

El tratamiento de la diarrea crónica debe ser etiológico siempre que sea posible, con el propósito de corregir la causa que la ocasiona (inflamatoria, infecciosa), neoplásica o intolerancia alimentaria).

Se utiliza un tratamiento empírico de la diarrea crónica en 3 situaciones:

1. Tratamiento inicial o temporal hasta obtener el diagnóstico; y para evitar que el paciente presente un empeoramiento clínico en forma de deshidratación, anemia o desnutrición.
2. Cuando las distintas pruebas diagnósticas no permiten establecer un diagnóstico definitivo.
3. Cuando se consigue obtener un diagnóstico preciso, pero el tratamiento específico no es efectivo o se trata de una entidad sin tratamiento concreto.

Un tratamiento empírico con antibióticos podría ser considerado como el tratamiento inicial si la prevalencia de infecciones bacterianas o por protozoos es elevada en una determinada comunidad o situación clínica específica o en función del área geográfica de procedencia (p. ej., el uso de metronidazol en personal de guarderías infantiles, ante la sospecha de giardiasis).

El tratamiento sintomático de la diarrea crónica se puede efectuar con varios fármacos. El opio y la morfina son agentes potentes para controlar la diarrea, con eficacia elevada excepto en los casos con diarreas de volumen elevado. La codeína, y sobre todo los derivados sintéticos difenoxilato y loperamida, tienen una menor potencia. Dado el riesgo potencial de abuso y dependencia, se utilizan con mayor frecuencia los fármacos menos activos,

que son efectivos en el control de diarreas no intensas. Sin embargo, los narcóticos más potentes son, probablemente, infrautilizados en el tratamiento de la diarrea crónica grave. Hay que recordar que el uso de este tipo de fármacos está contraindicado en pacientes con diarrea con sangre y fiebre (colitis bacterianas con cuadro disenteriforme, brotes graves de colitis ulcerosa o colitis de Crohn), por el riesgo de desencadenar un megacolon tóxico.

Otra alternativa terapéutica es el racecadotril, inhibidor de la encefalinasa, que disminuye la hipersecreción de agua y electrolitos sin efecto sobre la motilidad intestinal. Recientemente se ha demostrado que el bromuro de otilonio es eficaz para el control de la diarrea y el dolor abdominal en el síndrome del intestino irritable.

Octreótido es un análogo de la somatostatina que, administrado por vía subcutánea en varias inyecciones al día, ha sido efectivo para el control de la diarrea secundaria a síndrome carcinoide y a otros tumores neuroendocrinos, en la diarrea inducida por quimioterapia, en el síndrome de *dumping* y en la diarrea asociada al síndrome de intestino corto. Sin embargo, la forma de administración no es del todo cómoda, su uso prolongado favorece la formación de litiasis biliar y su precio es elevado.

La fibra dietética (plantago, metilcelulosa) puede modificar la consistencia de la deposición, pero no disminuye su peso; podría ser, por tanto, útil en algunos pacientes con diarrea funcional.

Las soluciones de rehidratación que incluyen glucosa u otros nutrientes y sal son útiles para la reposición de fluidos corporales. En los últimos años se han utilizado las soluciones de rehidratación a base de cereales, que han demostrado su eficacia en las diarreas agudas secretoras con deshidratación tales como el cólera, pero tienen poca utilidad en la mayoría de las diarreas crónicas.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
<b>Tratamiento específico</b>		
Siempre que sea posible (p. ej., dieta sin gluten en la celiaquía, metronidazol en la giardiasis, inmunosupresores en la enfermedad inflamatoria intestinal, etc.)		
<b>Tratamiento empírico</b>		
Antidiarreicos		
Codeína, loperamida y difenoxilato	2b	B
Racecadotril	1a	A
Octreótido	2b	B
Fibra	2b	B
Soluciones de hidratación oral		

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Chassany O, Michaux A, Bergman JF. Drug induced diarrhoea. *Drug Saf.* 2000;22:53-7.
- Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128:S19-24.
- Fernández-Bañares F. Does functional diarrhea exist? What tests should be performed to reach other diagnoses? *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:164-6.
- Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:324-30.
- Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, et al. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2520-8.
- Fernández-Bañares F, Esteve M, Viver JM. Fructose-sorbitol malabsorption. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:368-74.
- Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, et al. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr.* 2006;25:824-31.
- Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology.* 1999;116:1464-86.
- Högenauer C, Hammer HF. Mala digestión y malabsorción, 8ª ed. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editores. *Sleisenger & Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease.* Filadelfia: WB Saunders Co.; 2008. p. 2199-241.
- Pattni S, Walters JR. Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption. *Br Med Bull.* 2009;92:79-93.
- Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2004;126:1518-32.
- Schiller LR. Chronic diarrhea. *Gastroenterology.* 2004;127:287-93.
- Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009;137:1912-33.

232

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Deberían especificarse cuáles y cuántas exploraciones complementarias debe incluir el abordaje diagnóstico de la diarrea crónica con características de funcionalidad para descartar razonablemente enfermedad orgánica.
- Es necesario definir con qué frecuencia debe realizarse una evaluación serológica con autoanticuerpos específicos en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo de enfermedad celíaca.
- Debería establecerse si existe o no una causa orgánica del síndrome de intestino irritable posdisentería, y si se dispondrá de un tratamiento específico.



# Enfermedad de Whipple, tuberculosis intestinal y otras enfermedades infecciosas crónicas

V. García Sánchez y M. Barreiro de Acosta

## INTRODUCCIÓN

233

Las infecciones crónicas del intestino constituyen un amplio grupo de enfermedades causadas por diferentes microorganismos (bacterias, virus, protozoos, hongos, etc.). Su prevalencia ha aumentado en los últimos años no sólo en países subdesarrollados donde presentan características endémicas sino también en otros países por la mayor frecuencia de individuos pertenecientes a grupos de riesgo (inmunodeprimidos, sometidos a trasplante, pacientes con sida, etc.) y por el intenso flujo de inmigrantes de países en vías de desarrollo. A continuación se actualizan los aspectos más significativos de la enfermedad de Whipple (EW), la tuberculosis intestinal (TBI) —patología que ha resurgido en nuestro medio— y la giardiasis, que es la parasitosis de mayor prevalencia en el mundo.

## ENFERMEDAD DE WHIPPLE

### Definición, etiología y patogenia

La EW es una enfermedad infecciosa multisistémica poco frecuente que afecta predominantemente al intestino delgado. Se manifiesta principalmente entre la cuarta y la quinta década de la vida y afecta con más frecuencia a varones que a mujeres. Hasta la fecha se han publicado aproximadamente 1.000 casos de los cuales, sólo en el 0,1%, el diagnóstico se realizó post mórtem. La EW está causada por un actinomices (*Tropheryma whipplei*) que posee afinidad por la tinción del ácido periódico de Schiff (PAS) y tiene una característica pared celular trilaminar cuando se visualiza por microscopia electrónica. Esta bacteria está en el ambiente, probablemente en el agua y las verduras contaminadas o en el excremento humano, y se ha sugerido su transmisión fecoral. Su período de incubación es de 2 semanas a 3 meses; sin embargo, el diagnóstico puede tardar años.

### Criterios diagnósticos

#### Sospecha clínica

La EW se caracteriza por 2 fases evolutivas. La primera, la fase prodrómica, se caracteriza por la presencia de síntomas vagos como artralgia, artritis u otros hallazgos inespecíficos; y la segunda, la fase progresiva, en la cual la enfermedad se establece y aparece diarrea, pérdida de peso y artropatías en más del 75% de los casos. En una proporción significativa de pacientes, la enfermedad afecta a otros órganos y sistemas apareciendo manifestaciones cardiovasculares y/o neurológicas entre otras. Entre la fase prodrómica y

la progresiva pueden pasar incluso 6 años. Se reconoce una tríada característica constituida por pérdida de peso, diarrea crónica y artralgias. La pérdida de peso es el síntoma más frecuente que aparece en 2 tercios de los pacientes y puede presentarse 4 años antes del diagnóstico. La diarrea es el segundo síntoma en frecuencia, consecuencia de la afectación del intestino delgado. Se caracteriza por ser episódica y acompañarse de dolor abdominal. La afectación articular aparece hasta en el 75% de los pacientes, puede preceder a los síntomas digestivos y se caracteriza por ser simétrica, migratoria y no destructiva. Las articulaciones más afectadas son muñecas, rodillas, codos, dedos, hombros y la articulación sacroilíaca. Casi un tercio de los pacientes presentan síntomas cardiovasculares debidos a afectación valvular cardíaca (soplos por insuficiencia mitral y aórtica), pericárdica (roce pericárdico), y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. La afectación cardíaca más relevante por su gravedad es la endocarditis con cultivos negativos que se produce a partir de la afectación infecciosa del miocardio y el pericardio. La afectación del sistema nervioso central (SNC) se detecta clínicamente en aproximadamente el 15-20% de los pacientes. En general, puede afectar desde el inicio, ser la única manifestación clínica aparente o ser evidente sólo en las recaídas. Los síntomas típicos incluyen alteraciones psiquiátricas u otros signos clínicos como cefalea, ataxia, demencia progresiva, meningitis, neuropatías periféricas, síntomas oculares como la oftalmoplejía y el nistagmo, síntomas hipotalámicos y síntomas musculares como fatiga y laxitud. Una tríada clínica característica la constituye la presencia de demencia, oftalmoplejía y mioclonía. Los pacientes con afectación del SNC tienen un alto riesgo de recidiva tras el tratamiento y, la recidiva de los síntomas neurológicos conlleva un mal pronóstico. Estas manifestaciones neurológicas son la principal causa de muerte. Otros síntomas sistémicos que pueden aparecer son fiebre, sudoración nocturna, linfadenopatías periféricas y/o abdominales, hiperpigmentación de la piel, edema periférico, ascitis, esplenomegalia, hepatomegalia e hipotensión.

### Hallazgos de laboratorio

No hay anormalidades de laboratorio específicas. La mayoría de los hallazgos sugieren un estado de inflamación crónica y malabsorción acompañada de anemia.

### Estrategia diagnóstica

La endoscopia con biopsia de la mucosa de intestino delgado debería ser el procedimiento inicial ante la sospecha de EW. En algunas ocasiones la apariencia de la mucosa puede ser patológica evidenciando un engrosamiento de los pliegues de Kerckring, erosiones, eritema de la mucosa y la presencia de múltiples placas de color blanco amarillento de diverso tamaño distribuidas en general de forma difusa. Sin embargo, a veces la afectación puede ser parcheada y, por este motivo, se recomienda la toma de biopsias múltiples procedentes de duodeno proximal, distal y yeyuno. El hallazgo microscópico más relevante es la presencia de macrófagos con vacuolas de aspecto espumoso que infiltran la lámina propia teñidos con PAS. La positividad al PAS puede observarse en la infección por otros agentes infecciosos intracelulares como *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Rhodococcus equi*, *Histoplasma capsulatum*, *Bacillus cereus*, entre otros. Por este motivo, la detección de la bacteria mediante el análisis del ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la muestra de material fijado en formol e incluido en parafina o, el estudio inmunohistoquímico mediante la detección de anticuerpos frente al *Tropheryma*, pueden ser más eficaces por su mayor sensibilidad y especificidad. Estas técnicas también pueden ser utilizadas para detectar el organismo en otros tejidos y fluidos corporales. La utilización de otros métodos,

como la visualización de las bacterias mediante microscopio electrónico o su cultivo, son métodos no empleados de forma rutinaria.

Por tanto, la estrategia propuesta para el diagnóstico de EW intestinal consiste en el estudio de muestras de intestino delgado mediante PCR. En ausencia de síntomas extra-intestinales, una histología intestinal normal prácticamente excluye el diagnóstico. En pacientes con EW intestinal, se recomienda realizar PCR de rutina en un examen del líquido cefalorraquídeo ya que alrededor del 50% de los pacientes tienen una PCR positiva aun en ausencia de síntomas neurológicos o psiquiátricos. Dependiendo de la presencia de otras manifestaciones clínicas, puede ser útil realizar pruebas de PCR en muestras extraintestinales como las válvulas cardíacas, los ganglios linfáticos y el líquido sinovial.

En algunas ocasiones pueden ser necesarias técnicas diagnósticas de imagen como la ecografía abdominal, la tomografía computarizada (TC) y con emisión de positrones y/o la resonancia magnética del SNC. Mediante estas técnicas puede detectarse la presencia de ascitis, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatías, infiltrados pulmonares difusos, y en la resonancia del SNC se puede detectar atrofia cerebral, hidrocefalia o lesiones focales. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos es específico de esta enfermedad.

### Tratamiento (tabla 21-1)

El objetivo terapéutico es eliminar la infección y evitar las recaídas empleando un antibiótico de resistencia primaria muy baja y adecuada penetración de la barrera hematoencefálica. Tras conseguir el cultivo de la bacteria, se pudo probar la eficacia de varios antibióticos. Se demostró que trimetoprima-sulfametoxazol era el fármaco más eficaz, recomendándose la administración de 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol por vía oral 2 veces al día durante 1-2 años. Sin embargo, este fármaco no era suficientemente útil en aquellos pacientes con afectación del SNC. Se ha sugerido que en la EW pueden existir abundantes macrófagos en la meninge, los cuales pueden constituir un lugar inaccesible para este antibiótico. Por tanto, dado que la afectación del SNC es frecuente, se aconseja administrar tratamiento antibiótico intravenoso con ceftriaxona o meropenem durante 2 semanas seguido de la administración de trimetoprima-sulfametoxazol por vía oral. En un ensayo publicado recientemente, en el que se han incluido 40 pacientes con esta enfermedad, se demostró que ceftriaxona a dosis de 2 g al día o meropenem a dosis

Tabla 21-1 Recomendaciones del tratamiento de la enfermedad de Whipple

#### Tratamiento parenteral inicial (intravenoso)

2 semanas de ceftriaxona (2 g/día)

2 semanas de meropenem (3 g/día)

Alternativamente: penicilina + estreptomina

#### Tratamiento a largo plazo (oral)

Al menos 1 año de trimetoprima-sulfametoxazol (160-800 mg/2 veces día)

Alternativamente: doxiciclina (+ hidroxiclороquina o cefalosporina)

#### Estrategias terapéuticas individuales

Manifestación primaria del SNC

Recidiva con manifestación del SNC

Endocarditis

Resistencia antibiótica o refractariedad a los antibióticos (> 2 recidivas)

de 3 g al día durante 2 semanas seguido de la administración de trimetoprima-sulfometoxazol durante 12 meses, eran igual de eficaces para mantener la remisión después de 3 años. Posteriormente, al comienzo de este estudio, se ha evaluado la susceptibilidad de *Tropheryma* a diferentes agentes antimicrobianos in vitro con el empleo de cultivos celulares y acelulares. Doxiciclina y sulfametoxazol son activos in vitro pero no trimetoprima. El cultivo celular incluyendo cefalosporinas como ceftriaxona y fluoroquinolonas no presenta actividad, mientras que en medio axénico están activos. La alcalización con agentes como la hidrocloroquina puede aumentar el efecto bactericida de los antibióticos. En este sentido, la combinación de doxiciclina (200 mg al día) más hidrocloroquina (200 mg 3 veces al día) ha mostrado su utilidad in vitro y también ha tenido éxito en 4 pacientes tratados en un estudio. Por tanto, se ha sugerido que esta alternativa terapéutica podría ser de utilidad en pacientes sin afectación neurológica.

236

### Recaída de la enfermedad

En caso de recaída, se recomienda utilizar penicilina-estreptomicina seguida de doxiciclina junto con hidroxicloroquina o cefalosporinas. También se ha propuesto el uso simultáneo de interferón gamma. Actualmente se está investigando la eficacia de los factores de transferencia con el fin de transferir al receptor la capacidad de las células del donante de expresar su inmunidad. Es posible que esta medida terapéutica pueda ser utilizada en un futuro en combinación con los antibióticos.

### Pronóstico y seguimiento

Tras comenzar el tratamiento antibiótico, la diarrea y la fiebre suelen desaparecer en el plazo de una semana. Otros síntomas pueden resolverse de forma más lenta.

El seguimiento de estos pacientes es más controvertido. Clásicamente se había sugerido la realización de biopsias de intestino delgado a los 6 y 12 meses de comenzar el tratamiento y, en caso de ser negativo, se podría suspender al año. Recientemente se ha sugerido que en pacientes con afectación del SNC sería aconsejable determinar la PCR en líquido cefalorraquídeo a las 2 semanas de iniciar y repetir a intervalos de 3-6 meses hasta que se haga negativa. También se ha sugerido la posibilidad de determinar la PCR de los tejidos, donde se haya demostrado la afectación de la enfermedad, semanalmente hasta la sexta semana y, posteriormente, repetir cada 3-6 meses.

## TUBERCULOSIS INTESTINAL

### Definición, etiología y patogenia

La TBI es una enfermedad granulomatosa causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*, aunque en algunas áreas menos desarrolladas, de forma excepcional, el agente causal puede ser *Mycobacterium bovis*. Hasta hace poco tiempo, en los países desarrollados, apenas se diagnosticaban TBI y el problema parecía estar más limitado a los países subdesarrollados y a aquellos en vías de desarrollo por las condiciones de pobreza y hacinamiento. Sin embargo desde hace 2 décadas, tanto en Estados Unidos como en Europa, han aumentado de nuevo los casos de TBI, siendo las causas más probables de este repunte la inmigración, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la resistencia a los fármacos tuberculostáticos.

La TBI forma parte del grupo de las entidades denominadas tuberculosis extrapulmonares, que en la actualidad representan aproximadamente un 25% de las tuberculosis diagnosticadas. En la actualidad, la TBI es la sexta forma de presentación más habitual de las tuberculosis extrapulmonares.

La región ileocecal es el principal sitio de presentación de la enfermedad, pero no es infrecuente que pueda presentarse en cualquier otra parte del tubo digestivo, desde el esófago hasta el recto. En ocasiones puede presentarse asociada a nódulos linfáticos y peritoneales.

## Diagnóstico

### *Sospecha clínica*

La TBI normalmente es difícil de diagnosticar debido a lo inespecífico e insidioso de sus síntomas (tardan entre un mes y un año en manifestarse) y a la gran variabilidad entre ellos en función de la localización. El síntoma más común de la TBI es el dolor abdominal (presente en el 85% de los pacientes). La pérdida de peso está presente en un tercio de los pacientes, mientras que puede llegar a presentar fiebre hasta el 50% de ellos. A diferencia de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC), que como se verá más adelante será la entidad con la que será necesario establecer el diagnóstico diferencial con mayor frecuencia, solamente presenta diarrea el 20% de los pacientes con TBI, siendo prácticamente excepcional la diarrea con sangre. En cuanto a la exploración física, en casi la mitad de los pacientes se puede palpar una masa en flanco derecho.

237

### *Estrategia diagnóstica*

El diagnóstico de certeza de TBI requiere identificar al agente causal mediante cultivos. Si bien esta metodología presenta una elevada sensibilidad y especificidad, tiene la desventaja de que sus resultados requieren un tiempo prolongado de espera (3-8 semanas). Las muestras para cultivo suelen ser obtenidas por ileocolonoscopia, aunque en ocasiones, dependiendo de la localización de las lesiones es necesario realizar laparoscopia o laparotomía para obtener las muestras. Los criterios para diagnosticar una TBI son histológicos; se considera que la presencia de granulomas (normalmente caseificantes) es en gran manera sugerente de TBI. La observación de bacilos ácido-alcohol resistentes, evidenciada mediante la tinción de Ziehl-Neelsen en tejido enfermo, tiene una elevada especificidad pero una relativamente baja sensibilidad. El análisis por PCR en la muestra extraída mediante biopsias del tejido enfermo en fresco, sin fijación previa, tiene la ventaja de ofrecer resultados rápidos (en 3 días) con elevadas sensibilidad y especificidad. Estas muestras deben ser remitidas al laboratorio en su totalidad, sin manipulación ni fragmentación previa. Este material debe ser colectado en frasco estéril y conservarse en la nevera (2-8 °C) hasta su determinación.

### *Pruebas de imagen*

Si bien las evidencias de tuberculosis pulmonar activa o cicatrizada dan base al diagnóstico de TBI, una radiografía de tórax normal (30-50% de los casos) no excluye la enfermedad. La radiografía simple del abdomen puede demostrar asas intestinales dilatadas, estenosis, niveles hidroaéreos y ganglios calcificados. Los estudios radiológicos con contraste del tubo digestivo son importantes, dado que pueden evidenciar la presencia de úlceras, defec-

Tabla 21-2 Diferencias entre la tuberculosis intestinal y la enfermedad de Crohn

	Tuberculosis intestinal	Enfermedad de Crohn
<b>Clínica:</b>		
– Diarrea	+	+++
– Dolor abdominal	+++	++
– Sangrado rectal	–	+
– Fiebre	++	+
– Enfermedad perianal	–	++
<b>Endoscopia:</b>		
– Úlceras longitudinales	+	+++
– Imagen en empedrado	+	+++
– Seudopólipos	+	++
<b>Histología:</b>		
– Granulomas grandes	+++	+
– Necrosis caseosa	++	–
– Inflamación submucosa desproporcionada	+++	+

238

tos de relleno, estenosis o fístulas, predominantemente en área ileocecal. La ecografía es una técnica no invasiva que muestra la presencia de engrosamiento de la pared intestinal, adenomegalias y ascitis. En múltiples ocasiones es también necesaria la realización de una TC que, además de confirmar la localización de las lesiones y ver si hay extensión a órganos vecinos, en un estudio reciente ha demostrado ser superior a los estudios con bario en el diagnóstico diferencial con la EC.

### Diagnóstico diferencial

Debe ser establecido con entidades infecciosas (parasitosis como amebiasis, giardiasis, histoplasmosis, yersiniasis, etc.), pero fundamentalmente con entidades inflamatorias como la EC. En la tabla 21-2 se muestran las diferencias clínicas, endoscópicas e histológicas, entre TBI y EC.

### Tratamiento

El esquema terapéutico para la enfermedad intestinal es semejante al utilizado en la tuberculosis pulmonar. Consiste en la administración de 4 fármacos: isoniazida (dosis diaria 5 mg/kg hasta 300 mg), rifampicina (dosis diaria 10 mg/kg hasta 600 mg), piracinamida (dosis diaria 15-30 mg/kg hasta 2,5 g), y etambutol (dosis diaria 15-25 mg/kg hasta 2 g), durante 2 meses, seguido de isoniazida y rifampicina a las mismas dosis durante otros 7 meses hasta completar 9 meses de tratamiento. Hay muy pocos estudios prospectivos que evalúen la eficacia de este tratamiento, pero en las pocas series publicadas se han detectado respuestas completas en más del 90% de los pacientes.

Ante la larga duración del tratamiento y los importantes efectos adversos de los fármacos, recientemente 2 estudios independientes han mostrado que se puede emplear con la misma eficacia (también superior al 90% de respuesta completa) una pauta de 6 meses.

Esta pauta consiste en administrar en los 2 primeros meses la cuádruple terapia y continuar durante 4 meses con isoniazida y rifampicina a las dosis previamente descritas.

Recientemente, se ha demostrado que no existen diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento entre los pacientes que recibieron dosis diarias de todos los fármacos y los que utilizaron una pauta consistente en la administración de 3 dosis semanales de la medicación u otra pauta de 2 dosis semanales. Si bien esta pauta mantiene la eficacia, podría disminuir los efectos adversos de los fármacos. Para minimizar estos últimos se recomienda llevar a cabo un seguimiento por medio de analíticas (hemograma completo y bioquímica con función hepática y renal) antes de iniciar el tratamiento y durante éste. Diferentes estudios han demostrado que el tratamiento bajo observación directa es más efectivo que el autoadministrado y que mejora la adherencia a éste, sobre todo durante los últimos meses de un tratamiento prolongado, ya que en los pacientes con un seguimiento más estricto se observan tasas más bajas de recaídas y resistencia a fármacos, así como una adecuada relación coste-efectividad de los diferentes regímenes.

No está bien establecido el posible efecto deletéreo que pueden tener los corticoides en el curso de la TBI cuando se administran a un paciente que ha sido erróneamente diagnosticado de EC. En cualquier caso, su administración es cuanto menos imprudente si se sospecha una TBI y no se ha iniciado el tratamiento tuberculostático.

Como se ha mencionado previamente, un alto porcentaje de los pacientes con TBI estarán coinfectados por el VIH. En estos pacientes deberemos tener una serie de consideraciones respecto a la posibilidad de interacciones farmacológicas entre los fármacos antituberculostáticos y los antirretrovirales. La principal medida suele ser reemplazar rifampicina por rifabutina (dosis diaria 5 mg/kg hasta 300 mg) para disminuir estas interacciones. En cuanto a la cadencia de la combinación de la terapia antituberculosa con la terapia antirretroviral, las guías británicas recomiendan comenzar el tratamiento antirretroviral desde el inicio, junto con los tuberculostáticos, cuando el recuento de CD4 es menor de  $100 \times 10^6$  células/l, diferir en 2 meses el inicio de los antirretrovirales cuando el recuento de CD4 se encuentra entre 100 y  $200 \times 10^6$  células/l e iniciar el tratamiento antirretroviral tras la finalización de los tuberculostáticos cuando el recuento de CD4 es mayor de  $200 \times 10^6$  células/l.

Aunque se están desarrollando nuevos fármacos como las quinolonas de cuarta generación para el tratamiento de la tuberculosis que, en un futuro, podrán sustituir a los fármacos clásicos, a día de hoy, no se pueden emplear en la práctica clínica habitual.

La cirugía está indicada solamente en los casos muy graves y con complicaciones como obstrucción intestinal, perforación y abscesos. La cirugía, al igual que en la EC, debe ser conservadora y normalmente se efectúan resecciones cortas e incluso en casos de obstrucción pueden realizarse estricturoplastias. Como se ha comentado previamente, en los casos de difícil diagnóstico puede ser útil la laparotomía exploradora.

## GIARDIASIS

### Definición, etiología y patogenia

La giardiasis es una de las parasitosis intestinales más frecuentes en el mundo, principalmente en países subdesarrollados donde su prevalencia en menores de 10 años alcanza el 15-20%. Los grupos de riesgo incluyen niños que acuden a guarderías, viajeros por áreas endémicas, pacientes inmunocomprometidos o desnutridos y homosexuales. La infección se produce por el contacto con el protozoo, denominado *Giardia lamblia*, fundamentalmente a partir de la contaminación de aguas y alimentos. La vía de transmisión es fecal. La

infección se inicia con la ingestión de los quistes del parásito, los cuales se desenquistan durante su paso por el contenido ácido del estómago, liberando los trofozoítos. Éstos colonizan el intestino delgado superior y se adhieren a la superficie del epitelio. La patogenia de la giardiasis es multifactorial e incluye la alteración de la estructura y la función de la mucosa del intestino, la deficiente actividad de las disacaridasas, la liberación de sustancias citopáticas, etc. El período de incubación, desde la ingestión de los quistes hasta el inicio de los síntomas, es de 1 a 2 semanas con un promedio de 8 días.

## Criterios diagnósticos

### Sospecha clínica

El 60% de los pacientes permanecen asintomáticos, si bien la enfermedad puede adquirir una forma aguda o crónica. Los principales signos y síntomas clínicos son la diarrea recurrente (acuosa y/o pastosa), el dolor y la distensión abdominal, así como las evidencias de un síndrome de malabsorción intestinal. Los pacientes con alguna inmunodeficiencia congénita o adquirida, así como aquellos con fibrosis quística, tienen un mayor riesgo de presentar giardiasis crónica.

### Estrategia diagnóstica

La giardiasis se diagnostica mediante el examen microscópico de las heces o por la detección de antígenos. El examen microscópico puede realizarse directamente en muestras frescas o concentradas. En el 50-70% de un examen muestral único se pueden identificar quistes o trofozoítos, llegando a alcanzar hasta el 90% si se recogen 3 muestras. El empleo de la fluorescencia directa o tinción con tricrómico de los anticuerpos puede favorecer su detección. La detección de antígenos específicos de *G. lamblia* tiene también una alta especificidad y sensibilidad que puede llegar al 95-100%, respectivamente. El empleo de antimicrobianos, laxantes o enemas pueden dificultar su detección por lo que se desaconseja evitar su uso antes de la toma de muestras. En aquellos pacientes con una alta sospecha clínica y exámenes fecales negativos, se recomienda emplear la identificación del trofozoíto en el aspirado y la toma de biopsias duodenales. La serología es sólo útil en estudios epidemiológicos, ya que los anticuerpos suelen persistir después de la infección y son poco útiles para establecer una etiología definida en pacientes sintomáticos. Las técnicas de biología molecular con PCR tienen una utilidad exclusivamente experimental.

## Tratamiento

### Indicaciones

Está indicado en pacientes sintomáticos. Los individuos que no presentan síntomas deben ser tratados con el objetivo de evitar la diseminación de la enfermedad, particularmente si se trata de niños que acuden a guarderías o de personas que manipulan alimentos.

### Agentes antiprotozoarios

Los nitroimidazoles, tales como metronidazol y tinidazol, son los fármacos de elección. Metronidazol tiene una eficacia muy alta, alrededor del 92%. Se pueden emplear

diferentes pautas de tratamiento, siendo la más común la administración de 250 mg 2 o 3 veces al día durante 5-7 días. Estudios más recientes han demostrado que la dosis única de 2 o 2,4 g al día durante 3-5 días puede también dar resultados satisfactorios. El principal inconveniente de este fármaco es la aparición de efectos adversos como cefalea, vértigo, náuseas y sabor metálico, los cuales pueden disminuir el cumplimiento terapéutico. Tinidazol ha demostrado una eficacia similar a metronidazol con la ventaja de poder administrarse en 1 dosis única de 2 g. Es un fármaco con menos efectos adversos, por lo que actualmente se considera el fármaco de elección en la mayoría de los pacientes. Entre los benzimidazoles está albendazol. Este fármaco tiene una eficacia más limitada que depende fundamentalmente de la duración del tratamiento. Así, la dosis única tiene una eficacia del 62% y la administración del fármaco durante 5 días del 96%. Esta última es la posología más frecuentemente utilizada a dosis de 400 mg al día. Paramomicina es un aminoglucósido no absorbible con una eficacia baja (alrededor del 60-70%). Sin embargo, actualmente es el fármaco de elección en mujeres embarazadas ya que se excreta en las heces sin ser metabolizado. Otro fármaco más recientemente ensayado ha sido nitazoxanida que, a dosis de 500 mg 2 veces al día durante 3 días, ha mostrado también ser eficaz hasta en el 85% de los pacientes tratados.

### *Fracaso al tratamiento*

La persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento hay que considerarla un fracaso terapéutico. Esta situación, aunque no muy frecuente, puede producirse por el desarrollo de cepas resistentes a los nitroimidazoles. En estos casos, se recomienda emplear otras alternativas terapéuticas como albendazol y nitazoxanida solos o en combinación con metronidazol. Por lo general, la tasa de éxito terapéutico suele ser alta. A veces se pueden producir otras situaciones clínicas diferentes al fracaso terapéutico que se deben tener en consideración por ser también responsables de la persistencia de los síntomas en estos pacientes. Se trata de la falta de adherencia terapéutica, la intolerancia a la lactosa tras la infección o la reinfección, que puede suceder incluso en pacientes asintomáticos. Por este motivo, en todos los pacientes tratados se aconseja realizar nuevos exámenes al mes o 2 meses del tratamiento.

### **Profilaxis**

Dado que no existe vacuna, únicamente se podrán establecer medidas generales para evitar la infección como: lavado sistemático de las manos de las personas infectadas o con alto riesgo de estarlo tras la defecación o tras el contacto con las heces; filtrar o hervir el agua a 70 °C durante 10 min para eliminar quistes; purificar el agua por cloración, sedimentación y filtración; aconsejar a los viajeros por áreas endémicas que eviten comer alimentos no cocidos o que puedan haber sido preparados o lavados con agua contaminada, y estudiar y tratar, eventualmente, a los contactos de los pacientes infectados.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
Para el tratamiento de la enfermedad de Whipple se recomienda la administración de 2 semanas de tratamiento intravenoso con ceftriaxona a dosis de 2 g al día o meropenem a dosis de 3 g al día seguidos de trimetoprima-sulfametoxazol a dosis de 160-800 mg al día durante un año	1c	B
En el tratamiento específico de la tuberculosis intestinal no hay evidencias procedentes de ensayos clínicos y la recomendación se establece por la conocida mala evolución espontánea de la infección que revierte con tratamiento tuberculostático	1c	B
Sin embargo, si se extrapola la recomendación a la evidencia en otras formas de tuberculosis, en concreto la pulmonar, cualquiera de las 2 pautas de combinación empleadas, tanto la de los 9 como la de los 6 meses tienen una alta evidencia	1	A
Para el tratamiento de la giardiasis se recomienda el empleo de tinidazol a una dosis única de 2 g o metronidazol a dosis de 250 mg 2 o 3 veces al día durante 5-7 días. En caso de fracaso terapéutico se pueden valorar otras alternativas terapéuticas solas o combinadas con metronidazol	1c	B

242

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1003-12.
- Donoghue HD, Holton J. Intestinal tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:490-6.
- Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:478-86.
- Kalyoussef S, Goldman D. Giardiasis and cryptosporidiosis. *Pediatr Rev*. 2010;31:81-2.
- Marth T. New insights into Whipple's disease-a rare intestinal inflammatory disorder. *Dig Dis*. 2009;27:494-501.
- Park SH, Yang SK, Yang DH, et al. Prospective randomized trial of six-month versus nine-month therapy for intestinal tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4167-71.
- Rosignol JF. *Cryptosporidium* and *Giardia*: treatment options and prospects for new drugs. *Exp Parasitol*. 2010;124:45-53.
- Sears CL, Cosgrove SE. IV or not IV? Just one of the antibiotic questions in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:422-6.

#### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- En el caso de la enfermedad de Whipple la investigación tiene que centrarse en una mejor definición de las pautas de seguimiento y tratamiento, lo que requiere el desarrollo de métodos fiables y aplicables de evaluación de la actividad de la enfermedad.
- En el caso de la tuberculosis intestinal, el principal problema reside también en los métodos diagnósticos que deben desarrollarse para ser fiables, aplicables y poder servir para establecer un diagnóstico diferencial sencillo con la enfermedad de Crohn, y poder reconocer con facilidad en la práctica los diferentes estadios de la enfermedad (latente, activa, curada).
- Sólo la investigación cooperativa entre centros (de diversas áreas) permitirá el avance en estas enfermedades, a veces poco consideradas en los países desarrollados.





# Parasitosis intestinales

J. Gascón Brustenga y J. Muñoz Gutiérrez

## INTRODUCCIÓN

El intestino humano puede ser parasitado por una amplia diversidad de protozoos y helmintos (nematodos, cestodos y trematodos). La incidencia de estas infecciones es especialmente elevada en aquellas regiones geográficas de climas cálidos y húmedos donde existen condiciones higiénico-sanitarias deficientes que favorecen las distintas formas de transmisión. Su trascendencia clínica es muy variable, dependiendo del parásito involucrado y el grado de infestación, pero en países de baja renta suponen una de las principales causas reconocidas de anemia ferropénica y malabsorción intestinal. Los niños, por su peor higiene y mayor exposición recreacional a tierra y agua, constituyen la población más comúnmente afectada. La prevalencia estimada de parasitación por helmintos y protozoos en áreas endémicas se encuentra en torno al 85%.

La distribución cosmopolita de muchos parásitos, el aumento de los viajes y la emigración, así como la patología infecciosa oportunista asociada a la inmunodepresión (especialmente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aconsejan un mejor conocimiento de este grupo heterogéneo de infecciones.

A continuación se detallan las características prácticas más relevantes de los principales parásitos intestinales. Junto al nombre del parásito se ha detallado si se diagnostican principalmente como patología importada de otros países (\*) o por el contrario es un germen que puede ser adquirido en nuestro país (\*\*).

### *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* (nematodos)\*

La anquilostomiasis se debe a la infección por *A. duodenale* o *N. americanus*. Los gusanos adultos viven en el intestino delgado (5-7 años), fijados a la mucosa intestinal a través de unas láminas cortantes o ganchos que tienen en la boca.

**Diagnóstico.** Identificación de los huevos de los parásitos en las heces. Eosinofilia ocasional.

**Clínica.** Dispepsia, diarrea intermitente, anemia ferropénica microcítica. Durante la fase en la que las larvas hacen un recorrido desde los alveolos hasta el esófago, puede haber tos, sibilancias y dolor retrosternal.

**Tratamiento.** Mebendazol (100 mg/12 h/3 días; o 500 mg dosis única). Albendazol (400 mg dosis única). Pamoato de pyrantel (10 mg/kg/día/3 días). En embarazadas: no utilizar benzimidazoles (teratogénicos) hasta después del parto. Corrección de la anemia con sulfato ferroso.

**Epidemiología y profilaxis.** Los anquilostomas pertenecen al grupo de geohelminths. La forma infectiva del parásito penetra en el organismo humano a través de la piel intacta. El uso de zapatos es la mejor medida profiláctica.

### *Angiostrongylus costaricensis* (nematodo)\*

246

Inflamación granulomatosa con infiltrado eosinofílico de la pared intestinal, especialmente en la zona ileocecal. Requiere un ciclo externo con un huésped intermedio (caracoles). En el hombre los parásitos adultos viven en las arterias mesentéricas.

**Diagnóstico.** Se basa en las características clínicas de la enfermedad, que suelen ser poco específicas, por lo que muchas veces el diagnóstico se establece mediante el estudio anatomopatológico de piezas quirúrgicas. Existen pruebas serológicas. Leucocitosis y eosinofilia habituales. No se visualizan huevos o larvas en las heces.

**Clínica.** Dolor (y en ocasiones una masa palpable) en fosa ilíaca y vacío derechos, fiebre. Anorexia, vómitos, estreñimiento. En ocasiones puede haber afectación hepática y testicular.

**Tratamiento.** En general es una enfermedad autolimitada. Se desconoce si el tratamiento antiparasitario es eficaz. En algunos casos se ha ensayado mebendazol, 200-400 mg/8 h/10 días.

**Indicaciones quirúrgicas.** Ocasionalmente requiere cirugía (apendicitis).

**Epidemiología.** Enfermedad descrita en varios países del continente americano. Transmisión al ingerir larvas infectivas mediante alimentos contaminados.

### *Anisakis simplex* y *Pseudoterranova decipiens* (nematodo)\*\*

Las larvas infectivas invaden la submucosa gástrica o intestinal, muriendo en menos de 10 días. En los casos cronicados se observan granulomas eosinofílicos.

**Diagnóstico.** Observación del parásito mediante fibrogastroscopia. Eosinofilia periférica si no hay tratamiento. Serología. La anisakiasis intestinal es de difícil diagnóstico: sugerida por clínica de abdomen agudo y antecedentes de consumo reciente de pescado crudo.

#### **Clínica.**

1. Afectación gástrica: intenso dolor epigástrico, náuseas, vómitos. Puede haber febrícula. En personas previamente sensibilizadas puede provocar una reacción alérgica tipo Arthus.

2. Afectación intestinal (usualmente provocada por *A. simplex*, en el intestino delgado distal): dolor abdominal, náuseas, vómitos, obstrucción intestinal. Puede simular una apendicitis, o una peritonitis.
3. Afectación ectópica: puede afectar a cualquier otra parte del tracto gastrointestinal; y más raramente a otras estructuras: mesenterio, páncreas, hígado, pleura.
4. Puede producir manifestaciones alérgicas (hipersensibilidad) de intensidad variable, que van desde la urticaria hasta el choque anafiláctico.

#### **Tratamiento.**

1. Afectación gástrica: extracción de los nematodos a través de una fibrogastrosco-pia. El granuloma eosinofílico de la anisakiasis crónica no requiere tratamiento quirúrgico.
2. Afectación intestinal: tratamiento conservador (líquidos, soporte nutricional). No existen antihelmínticos eficaces ni se ha demostrado la utilidad de los corticoides en acelerar la resolución clínica de la enfermedad.

247

**Indicaciones quirúrgicas.** Correctamente diagnosticada, la anisakiasis no requiere tratamiento quirúrgico. Algunos casos que simulan un abdomen agudo son diagnosticados después del acto quirúrgico.

**Epidemiología y profilaxis.** Distribución cosmopolita. La mayoría de los casos han sido descritos en Japón. Transmisión al ingerir pescado marino contaminado crudo o insuficientemente cocinado (sushi, sashimi, etc.).

### ***Ascaris lumbricoides* (nematodo)\***

Al ingerir los huevos infectivos, las larvas inician un ciclo en el organismo (circulación, pulmones, tráquea, faringe, intestino). Los gusanos adultos de *A. lumbricoides* viven en el intestino delgado.

**Diagnóstico.** Examen parasitológico de las heces donde se visualizan huevos del parásito.

**Clínica.** Durante la migración pulmonar: neumonitis, generalmente asintomática, en ocasiones síndrome de Löfller (infiltrados pulmonares transitorios, fiebre, disnea, tos, sibilancias y eosinofilia). Fase intestinal: generalmente asintomática. Síntomas dispépticos, diarrea. Raramente, obstrucción intestinal y vólvulo. Posibilidad de colecistitis, colangitis, absceso hepático, apendicitis, diverticulitis o pancreatitis por migración del parásito.

**Tratamiento.** Mebendazol (100 mg/12 h/3 días o 500 mg a dosis única). Alternativas: pamoato de pyrantel, 10 mg/kg (máximo 1 g), dosis única; albendazol, 400 mg, dosis única (niños entre 2-5 años: 200 mg); piperazina, 75 mg/kg (máximo 3,5 g en adultos o 2,5 g en niños entre 2-12 años). La ivermectina también es eficaz. (200 µg/kg dosis única).

**Indicaciones quirúrgicas.** Sólo en casos de complicaciones que sobrevienen por la posibilidad de migración que tienen los áscaris adultos (apendicitis, obstrucción del colédoco, o del conducto de Wirsung, etc.) o por infecciones masivas en niños (obstrucción intestinal, vólvulo, etc.).

**Epidemiología.** Cosmopolita. Transmisión fecoral.

### ***Balantidium coli* (protozoo)\***

Afecta al intestino grueso y tramo final del íleon. Capacidad invasiva con formación de necrosis y úlceras (semejante a úlceras amebianas).

**Diagnóstico.** Identificación del parásito en heces.

**Clínica.** Puede ser asintomática o asociada a dolor abdominal, diarreas crónicas intermitentes y pérdida de peso. En algunos casos puede dar lugar a un cuadro de disentería fulminante.

248

**Tratamiento.** Tetraciclinas (500 mg/6 h/10 días). Alternativas: metronidazol, 750 mg/8 h/5-10 días.

**Indicaciones quirúrgicas.** Aunque rara, la principal complicación puede ser una perforación intestinal, hemorragia y shock. En estas ocasiones puede estar indicado el tratamiento quirúrgico.

**Epidemiología.** Cosmopolita. Parásito intestinal del cerdo y otros animales. Transmisión fecoral.

### ***Blastocystis hominis* (protozoo)\*\***

**Diagnóstico.** Identificación del parásito en heces.

**Clínica.** Patogenicidad dudosa. En una serie de casos, se ha relacionado con una enteropatía linfocítica. Se le han atribuido algunos casos de diarrea crónica, anorexia, astenia y náuseas.

**Tratamiento.** Metronidazol (750 mg/8 h/10 días; niños: 15 mg/kg/12 h, máximo 300 mg/día). Alternativas: cotrimoxazol (2 comprimidos/12 h/7 días) o nitazoxanida (500 mg/12 h/3 días; niños: 100-200 mg/12 h según edad). Sólo indicado si no se aísla ningún otro enteropatógeno que pueda ser responsable de los síntomas.

**Epidemiología.** Cosmopolita.

### ***Capillaria philippinensis* (nematodo)\***

Las larvas y los gusanos adultos invaden la mucosa del intestino delgado. Tienen capacidad de autoinfección.

**Diagnóstico.** Examen parasitológico de heces donde se visualizan los huevos del parásito y en alguna ocasión las larvas.

**Clínica.** Diarrea crónica; síndrome de malabsorción. Se han descrito casos fulminantes.

**Tratamiento.** Mebendazol (200 mg/12 h/20 días) o albendazol (400 mg/12 h/10 días). Además del tratamiento específico, en algunos casos es necesario tratamiento nutricional de soporte.

**Epidemiología y profilaxis.** Endémica en el sudeste asiático. El hombre se infecta al comer pescado crudo de agua dulce infectado.

### *Cryptosporidium parvum* (protozoo)\*\*

Protozoo capaz de colonizar todo el tracto digestivo, aunque es el yeyuno la zona más afectada.

**Diagnóstico.** Identificación de los quistes del parásito en las heces. Técnicas de concentración. Tinción de Kinyoun. Detección de antígeno en heces. Visualización de ooquistes en biopsia yeyunal.

249

**Clínica.** Asintomática. Diarrea aguda autolimitada (inmunocompetentes) o crónica en ocasiones con compromiso vital (inmunodeficientes). Localización extraintestinal, en ocasiones, especialmente en pacientes inmunodeficientes, que puede ocasionar colecistitis alitiásica, colangitis, pancreatitis, hepatitis.

**Tratamiento.** Autolimitada en inmunocompetentes, no requiere tratamiento. Inmunodeprimidos: corrección de la inmunodeficiencia. El tratamiento específico no elimina la infección, pero reduce la gravedad del cuadro. Nitazoxamida, 500 mg/12 h/3 días (niños < 4 años, mitad de dosis). Paramomicina, 500 mg/6 h/14 días. Niños: 7,5 mg/kg/día. Alternativas: en los casos crónicos rebeldes al tratamiento son importantes las medidas de rehidratación y tratamiento sintomático con antiperistálticos y análogos de la somatostatina (octeótidio, 100-500 mg/8 h, s.c.).

**Epidemiología.** Cosmopolita. Transmisión fecoral.

### *Cyclospora cayetanensis* (protozoo)\*

Parásito que se adhiere a la mucosa del intestino delgado. Se han detectado posibles esporozoitos intracelulares en biopsias yeyunales de pacientes con ciclosporidiasis.

**Diagnóstico.** Identificación de los quistes del parásito en heces. Tinción de Kinyoun.

**Clínica.** Dispepsia, dolor abdominal, pérdida de peso, diarrea persistente intermitente (finalmente autolimitada en las personas inmunocompetentes, y cronificada en los inmunodeprimidos).

**Tratamiento.** Cotrimoxazol (160/800 mg/12 h/7 días). En alérgicos a cotrimoxazol puede ensayarse ciprofloxacino, 500 mg/12 h/7 días.

**Epidemiología.** Probablemente cosmopolita. Frecuente en Nepal, Perú, Centroamérica. Transmisión mediante agua o alimentos contaminados.

***Dientamoeba fragilis* (protozoo)\***

Afectación del intestino grueso.

**Criterios diagnósticos.** Identificación del parásito en heces. Tinción con hematoxilina férrica.

**Clínica.** Asintomática, dispepsia, diarrea. Menos frecuente, pérdida de peso, vómitos y fiebre.

**Tratamiento.** Paramomicina, 500 mg/8 h/7 días (niños: 25-30 mg/kg/día). Alternativa: tetraciclinas (500 mg/6 h/10 días).

**Epidemiología.** Cosmopolita. Transmisión fecoral. Se han descrito casos de transmisión persona-persona.

250

***Dyphyllobotrium latum* (cestodo)\***

Como otros cestodos, viven en la luz del intestino delgado, fijado el escólex a la mucosa intestinal. El ciclo de *D. latum* requiere dos hospedadores intermediarios. El hombre es el hospedador definitivo.

**Diagnóstico.** Identificación de los huevos del parásito en las heces. Ocasionalmente pueden verse proglótidos.

**Clínica.** Asintomática, diarrea, fatiga. Anemia megaloblástica por déficit de vitamina B<sub>12</sub> (afecta al 2% de los infectados), que en ocasiones ocurre junto a síntomas neurológicos (síndrome cordonal posterior y lateral, con alteraciones del equilibrio, sensibilidad profunda y piramidalismo).

**Tratamiento.** Praziquantel (10 mg/kg). Alternativa: niclosamida, 2 g en dosis única (niños > 34 kg de peso: 1,5 g; entre 11-34 kg: 1 g).

**Epidemiología y profilaxis.** Cosmopolita. Prevalente en Alaska y países nórdicos. Transmisión por ingesta de pescado contaminado. Correcta cocción o conservación en frío del pescado.

***Dipylidium caninum* (cestodo)\*\***

Zoonosis que afecta incidentalmente al hombre.

**Diagnóstico.** Identificación de las proglótidos en las heces de los pacientes.

**Clínica.** Generalmente asintomática. Según carga parasitaria, pueden aparecer síntomas como, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, prurito anal, insomnio o pérdida de peso.

**Tratamiento.** Praziquantel: 10 mg/kg dosis única. Alternativa: niclosamida: 2 g, dosis única.

**Epidemiología y profilaxis.** Eliminación de las pulgas comunes del perro y el gato.

***Echinostoma ilocanum* y otros echinostomidos (*E. malayanum*, *E. revolutum*, *H. conoideum*, *E. lindoense*, *E. recurvatum*, *E. jassayense*, *E. macrorchis*, *E. cinetorchis*, *E. perfoliatus*, *P. sufrartyfex*, *H. meuhlensi*). Trematodos\***

Los parásitos se adhieren a la mucosa del intestino delgado y provocan inflamación local, úlceras y en ocasiones necrosis (infestaciones masivas).

**Diagnóstico.** Identificación de huevos de los parásitos en heces.

**Clínica.** Síntomas dispépticos, diarrea. En niños: edema, anemia, dolor abdominal.

**Tratamiento.** Praziquantel (25 mg/kg/1 día). Alternativa: albendazol (400 mg/12 h/ 3 días).

**Epidemiología y profilaxis.** Prevalente en el sudeste asiático. Transmisión fecoral. Profilaxis: evitar comer caracoles u otros animales acuáticos crudos.

251

***Entamoeba histolytica* (protozoo)\***

*E. histolytica* es un protozoo patógeno con capacidad invasiva y de diseminación extraintestinal. En el intestino afecta al intestino grueso.

**Diagnóstico.** Examen de parásitos en heces (visualización de trofozoitos y/o quistes); Detección de antígeno en heces. Coprocultivo en medios especiales. Serología. Examen anatomopatológico de biopsia intestinal. Difícilmente se visualiza *E. histolytica* en el pus de los abscesos hepáticos, el cual tiene una coloración amarronada (pasta de anchoas). Pruebas de imagen (ecografía, TC).

**Clínica.** La amebiasis puede manifestarse como un cuadro diarreico; molestias abdominales inespecíficas; disentería amebiana; colitis fulminante con desarrollo de megacolon tóxico; ameboma. Puede afectar a zonas extraintestinales, siendo el absceso hepático amebiano la localización más frecuente que puede extenderse a zonas contiguas (pleura, pulmón, pericardio, etc.); otras afectaciones son mucho menos frecuentes (cerebrales, cutáneas, genitales). Hay personas asintomáticas.

**Tratamiento.** El tratamiento de la amebiasis se basa en: amebicidas tisulares (metronidazol, tinidazol, dihidroemetina) y amebicidas luminales (paramomicina, furoato de diloxanida).

1. Pasaje de quistes en pacientes asintomáticos: paramomicina (500 mg/8 h/10 días).
2. Diarrea, disentería amebiana y ameboma: metronidazol (750 mg/8 h/5-10 días p.o. o 500 mg/6 h i.v.; niños: 30-50 mg/kg/día, máximo 2 g) seguido de paramomicina. Si sospecha de megacolon tóxico o peritonitis, completar cobertura antibiótica antibacteriana.
3. Absceso hepático amebiano: metronidazol (mismas dosis que para disentería amebiana) seguido de paramomicina. Alternativas a metronidazol: a) tinidazol, 2 g/día/5 días (niños: 40 mg/kg/día, máximo 2 g/día/5 días); b) ornidazol, 2 g/día/5 días; c) dihidroemetina intramuscular, 1-1,5 mg/kg/día/5 días (máximo, 90 mg/día).

Alternativas a paramomicina: furoato de diloxanida, 500 mg/8 h/10 días (20 mg/kg/día/10 días en 3 dosis diarias p.o.). Buena eficacia terapéuticas. No se han descrito resistencias de *E. histolytica* a metronidazol.

**Indicaciones quirúrgicas.** En casos de megacolon tóxico y perforación. Punción aspirativa transcutánea de los abscesos amebianos, sólo indicado en aquellos abscesos de gran tamaño con riesgo de rotura hacia otras estructuras adyacentes.

**Situaciones especiales.** En caso de sospecha de amebiasis al realizar una fibrocolonoscopia, debe realizarse biopsia de las lesiones con mucha precaución para no provocar una perforación. Las amebas pueden observarse en tejido del borde de las úlceras. Evitar dar tinidazol en el embarazo (sobre todo durante el primer trimestre). Dihidroemetina: fármaco de segunda línea. Contraindicado en la insuficiencia cardíaca, renal o hepática, y también en la lactancia. Evitarlo en el embarazo si existe otra alternativa. En la amebiasis los corticosteroides pueden provocar una perforación intestinal o una infección fulminante.

**252 Epidemiología y profilaxis.** La amebiasis es de transmisión fecal mediante alimentos o bebidas contaminadas. No existe una vacuna ni medidas profilácticas específicas.

### ***Enterobius vermicularis* (oxiuro, nematodo)\*\***

El vermes adulto vive en el ciego y en las zonas adyacentes. La hembra migra hacia la zona anal para hacer la puesta.

**Diagnóstico.** El examen parasitológico de heces sólo es positivo en un 10-15% de los casos en los que se identifican los huevos del parásito o gusanos adultos. Mejores resultados tiene el examen de cintas adherentes transparentes después de su aplicación en los márgenes del ano. En caso de exámenes repetidamente negativos y alta sospecha de la infección, realizar tacto rectal para la obtención de muestra fecal.

**Clínica.** Asintomático. Prurito anal y perianal de predominio nocturno. En casos excepcionales, colitis, dolor abdominal y granulomas peritoneales. Puede provocar vulvovaginitis en mujeres jóvenes.

**Tratamiento.** Mebendazol (100 mg a dosis única, repetida a los 15 días). En algunos casos es necesario continuar una dosis mensual durante varios meses. Alternativas: albendazol, 400 mg en dosis única (niños < 2 años, 100 mg); pamoato de pyrantel, 10 mg/kg; ivermectina, 200 µg/kg.

**Epidemiología y profilaxis.** Cosmopolita. Transmisión mediante ropa y sábanas contaminadas. Después de ser ingeridos, los huevos de *E. vermicularis* liberan las larvas en el duodeno y migran hacia el íleo. Medidas higiénicas básicas: lavarse las manos después de la defecación. Se recomienda dar el tratamiento a toda la familia para interrumpir la transmisión.

### ***Encephalitozoon intestinalis* y *Enterocytozoon bieneusi* (protozoos [microsporidia])\*\***

Parásito intracelular obligado. Afecta no sólo al tracto digestivo sino a otros órganos del organismo.

**Diagnóstico.** Identificación del parásito en heces. Tinción tricrómica modificada (Weber) o con agentes quimiofluorescentes. Biopsia intestinal y visualización con microscopía electrónica.

**Clínica.** Diarrea y consunción en pacientes inmunodeprimidos.

**Tratamiento.** *E. intestinalis*: albendazol (400 mg/12 h/3-4 semanas). *E. bieneusi*: fumagilina, 20 mg/8 h/14 días.

**Epidemiología.** Cosmopolita. Transmisión fecoral por alimentos o agua contaminada.

### *Fasciolopsis buski* (trematodo)\*

253

Parásito que se adhiere a la mucosa del yeyuno, pero que en infestaciones masivas puede afectar a otros tramos intestinales y al píloro.

**Diagnóstico.** Identificación de huevos del parásito o adultos en heces. Frecuente eosinofilia periférica.

**Clínica.** Mayoría de infecciones asintomáticas. Puede producir: dolor abdominal, síntomas dispépticos, diarrea, y, en ocasiones, úlceras intestinales, hemorragias u oclusión intestinal (si carga parasitaria elevada). En casos graves: ascitis y anasarca debido a la hipoalbuminemia secundaria a malabsorción. Rara vez, reacciones de hipersensibilidad.

**Tratamiento.** Praziquantel (25 mg/kg/1 día).

**Epidemiología y profilaxis.** Endémica en el sudeste asiático. Cocer bien las plantas acuáticas comestibles.

### *Gastrodiscoides hominis* (trematodo)\*

Parásito que se adhiere a la mucosa del ciego y colon ascendente.

**Criterios diagnósticos.** Identificación de huevos del parásito o de los trematodos adultos.

**Clínica.** Mayoría de casos asintomáticos. Puede producir diarrea.

**Tratamiento.** Praziquantel (25 mg/kg/1 día).

**Epidemiología.** Común en el sudeste asiático y subcontinente indio.

### *Giardia lamblia* (protozoo)\*\*

Produce colonización del intestino delgado, con adherencia del parásito a la mucosa intestinal.

**Diagnóstico.** Identificación del parásito en las heces. Detección de antígeno en heces (ELISA).

**Clínica.** Asintomática. Dispepsia, diarrea crónica intermitente. Síndrome de malabsorción sobre todo en pacientes inmunodeprimidos (sida, déficit de IgA).

**Tratamiento.** Metronidazol, 500 mg/8 h/5-7 días (niños: 15 mg/kg/día). Alternativas: tinidazol (2 g a dosis única); mepacrina (100 mg/8 h/7 días), albendazol (400 mg/día/5 días) y nitazoxamida, 500 mg/12 h/3 días. En algunos casos de cepas resistentes pueden darse dos fármacos combinados. Embarazadas: paramomicina de 25-35 mg/kg/día en tres dosis/7 días.

**Epidemiología.** Cosmopolita. Las personas se infectan al ingerir quistes viables del parásito mediante agua o alimentos contaminados.

254

### *Heterophyes heterophyes* (trematodo)\*

Los organismos adultos de *H. heterophyes* se adhieren a la mucosa yeyunal y del íleon superior. Los huevos del parásito y en ocasiones los adultos pueden embolizar a nivel cardíaco o del sistema nervioso central (SNC).

**Diagnóstico.** Identificación de huevos del parásito en las heces.

**Clínica.** Produce síntomas dispépticos y diarrea. Los huevos del parásito pueden embolizar hacia otras localizaciones (muy poco frecuente): SNC, corazón, produciendo una clínica de accidente vascular cerebral o miocarditis.

**Tratamiento.** Praziquantel (25 mg/kg/1 día).

**Epidemiología.** Zonas de prevalencia: este de Asia, valle del Nilo, Oriente Medio. El hombre se infecta al comer pescado crudo contaminado.

### *Hymenolepis diminuta* (cestodo)\*

Parasita sobre todo a ratas y eventualmente al hombre. Su ciclo requiere un hospedador intermediario (artrópodo). Como otros cestodos vive en el intestino delgado.

**Diagnóstico.** Identificación del parásito (huevos) en heces.

**Clínica.** Asintomático, dispepsia, diarrea, náuseas.

**Tratamiento.** Praziquantel, 5- 10 mg/kg en dosis única (niños: 5 mg/kg). Alternativa: niclosamida (2 g seguidos de 1 g/día/6 días).

**Epidemiología.** Cosmopolita. Transmisión fecoral.

***Hymenolepis nana (cestodo)\*\****

El hombre se infecta al ingerir huevos de tenia, los cuales eclosionan en el intestino delgado, donde la oncosfera liberada penetra en la mucosa hasta que la larva está desarrollada. Luego sale a la luz intestinal y se desarrolla como tenia adulta.

**Diagnóstico.** Identificación del parásito en heces.

**Clínica.** Asintomática, dispepsia, diarrea. En niños puede producir mareos, cefaleas e irritabilidad.

**Tratamiento.** Praziquantel, 25 mg/kg en dosis única (niños: 10-15 mg/kg). Se aconseja repetir la dosis una semana después. Puede requerir incluso dosis posteriores. Alternativa: niclosamida, 2 g seguidos de 1 g/día/6 días (niños: 40 mg/kg seguidos de 500 mg/día/6 días).

255

**Epidemiología.** Cosmopolita. Transmisión fecoral.

***Isospora belli (protozoo)\*\****

Protozoo que afecta al intestino delgado. Capacidad invasiva.

**Diagnóstico.** Identificación del parásito en las heces. Tinciones de Kinyoun o auramina.

**Clínica.** Asintomática. Diarrea, flatulencia, cólico abdominal, anorexia, febrícula, pérdida de peso. Puede producir eosinofilia periférica. En personas inmunocompetentes suele producir una enfermedad autolimitada. En inmunodeprimidos se cronifica.

**Tratamiento.** Cotrimoxazol 160/800 mg/6 h/10 días. Alto índice de recaídas en pacientes inmunodeprimidos, en los que hay que continuar el tratamiento indefinidamente 1-2 comprimidos/3 veces a la semana. En alérgicos a las sulfamidas: pirimetamina de 75 mg/día/21 días.

**Epidemiología.** Cosmopolita. Las personas se infectan al ingerir agua o alimentos contaminados con ooquistes maduros.

***Metagonimus yokogawai (trematodo)\****

*M. yokogawai* invade la mucosa del intestino delgado provocando inflamación local. El parásito se encapsula. Rara vez, los huevos depositados en los tejidos embolizan en otros órganos.

**Diagnóstico.** Identificación de huevos del parásito en heces.

**Clínica.** Similar a *H. heterophyes*. Produce ulceraciones e infiltrados granulomatosos en el intestino. Capacidad de embolización.

**Tratamiento.** Praziquantel: 25 mg/kg en dosis única.

**Epidemiología y profilaxis.** Prevalente en Japón, Corea, China y sudeste asiático. Algunos casos descritos en Europa. El hombre se infecta al comer pescado crudo contaminado.

### *Nanophyetiasis salmincola* (trematodo)\*

Se han descrito pocos casos en la literatura.

**Diagnóstico.** Identificación de los huevos del parásito en heces.

**Clínica.** Dolor y molestias abdominales, eosinofilia. Casos asintomáticos.

**256 Tratamiento.** Praziquantel, 20 mg/kg/8 h/1 día.

**Epidemiología.** Prevalente en zonas de los Estados Unidos. Infecta al hombre por ingesta de pescado crudo.

### *Necator americanus* (nematodo)\*

Véase *Ancylostoma duodenale*.

### *Phanerosolus bonnei* (trematodo)\*

Patogenicidad dudosa.

**Diagnóstico.** Identificación del parásito en heces.

**Clínica.** No se han establecido síntomas específicos. Dispepsia, diarrea.

**Tratamiento.** Praziquantel: 40 mg/kg a dosis única.

**Epidemiología.** Prevalente en zonas del sudeste asiático. Transmisión fecoral.

### *Prosthodendrium molenkempi* (trematodo)

Véase *Phanerosolus bonnei*.

### *Sarcocystis bovihominis* (protozoo)\*

El hombre es el huésped definitivo de *S. bovihominis*. Después de su ingesta, los bradizoitos penetran en la mucosa del intestino para continuar su desarrollo. Los ooquistes se eliminan por las heces.

**Diagnóstico.** Identificación del parásito en las heces.

**Clínica.** Síntomas dispépticos, náuseas, diarrea. Ocasionalmente puede producirse una enteritis eosinofílica o una enterocolitis obstructiva ulcerativa.

**Tratamiento.** No existe tratamiento específico. Corticosteroides para disminuir la sintomatología.

**Epidemiología y profilaxis.** Cosmopolita. El hombre se infecta al consumir carne poco cocida de bóvidos y cérvidos contaminada.

### ***Sarcocystis suihominis* (protozoo)\***

El hombre es el huésped definitivo de *S. suihominis*. Véase *S. bovihominis*.

**Diagnóstico.** Identificación del parásito en las heces.

**Clínica.** Diarrea, vómitos, diaforesis, escalofríos (generalmente autolimitada a 24 h).

**Tratamiento.** No existe tratamiento específico. Corticosteroides para disminuir la sintomatología.

**Epidemiología.** Cosmopolita. El hombre se infecta al consumir carne de cerdo contaminada.

### ***Schistosoma intercalatum* (trematodo)\***

Como otros trematodos, *S. intercalatum* tiene un ciclo que incluye un huésped intermedio (caracol) que vive en agua dulce. De este caracol (*Bulinus* para el *S. intercalatum*) salen las cercarias que infectan al hombre, al penetrar a través de la piel cuando éste está en contacto con el agua de la zona hasta que se desarrollan los gusanos adultos que viven en la circulación mesentérica. La patogenicidad de la esquistosomiasis crónica se debe a la respuesta granulomatosa del organismo a los huevos depositados por las hembras adultas. Los huevos de *S. intercalatum* afectan al intestino y también pueden afectar al hígado.

**Diagnóstico.** Identificación de los huevos del parásito en las heces.

**Clínica.** Produce una enfermedad mucho más leve que otras especies de esquistosomas. Dolor abdominal, tenesmo. Sangrado rectal. Puede complicarse con salpingitis y esterilidad secundaria.

**Tratamiento.** Praziquantel: 40 mg/kg/día durante 3 días.

**Epidemiología.** Prevalente en focos del África subsahariana.

### ***Schistosoma japonicum* (trematodo) \***

Véase *S. intercalatum*. El huésped intermedio es del género *Oncomelania*. Tiene mayor patogenicidad que *S. intercalatum*. Afecta también al intestino y al hígado.

**Diagnóstico.** Identificación de los huevos del parásito en heces. Visualización de huevos en biopsia rectal. Serología. Pruebas de detección de antígeno. La ultrasonografía hepática es útil para evaluar y establecer la extensión de la enfermedad.

**Clínica.** Puede producir una dermatitis localizada poco después de la fase infectiva. Síndrome de Katayama (crisis febril con hipereosinofilia periférica) a los 30-60 días de la infección. Diarrea crónica mucohemorrágica que puede causar una enteropatía con pérdida de proteínas. Poliposis intestinales. En pacientes hiperinfestados puede producir obstrucción intestinal. En fases avanzadas, granulomas periportales que se extienden y producen una fibrosis hepática, que respeta los hepatocitos, y que conduce a una hipertensión portal presinusoidal. También puede producir abscesos perianales y fístulas anorrectales. Otras complicaciones pueden afectar al SNC o producir un *cor pulmonale*.

258

**Tratamiento.** Praziquantel: 40 mg/kg/día durante 3 días. En el síndrome de Katayama: añadir prednisona al tratamiento antiparasitario, que deberá repetirse a los 2 meses.

**Indicaciones quirúrgicas.** Drenaje quirúrgico para las fístulas anorrectales. En casos graves, realizar *shunt* para reducir la hipertensión portal.

**Epidemiología y profilaxis.** Las personas adquieren *S. japonicum* al bañarse o al estar en contacto con aguas contaminadas. Prevalente en zonas del sudeste asiático y China.

### *Schistosoma mansoni* (trematodo)\*

Véase *S. intercalatum*. Huésped intermediario: *Biomphalaria*. Tiene mayor patogenicidad que *S. intercalatum*. Afecta al intestino e hígado.

**Diagnóstico.** Véase *S. japonicum*.

**Clínica.** Véase *S. japonicum*. *S. mansoni* causa con más frecuencia que las demás especies de esquistosomas una osteoartropatía hipertrófica (reversible con tratamiento específico y corticoterapia).

**Tratamiento.** Praziquantel: (véase *S. japonicum*). Alternativa: oxamniquina, 15 mg/kg en dosis única (sólo en cepas provenientes de Sudamérica y Caribe). En cepas africanas: 60 mg/kg (en 2-3 dosis). En niños: 20 mg/kg (en 2 dosis).

**Indicaciones quirúrgicas.** Véase *S. japonicum*.

**Epidemiología.** Las personas adquieren *S. mansoni* al bañarse o al estar en contacto con aguas contaminadas. Prevalente en Brasil, Guayanas, zonas de Venezuela, algunas islas del Caribe, África subsahariana y Península Arábiga.

### *Schistosoma mekongi* y *Schistosoma malayi* (trematodo)\*

Véase *S. intercalatum*. Huésped intermediario: *Neotricula aperta* y *Robertsiella kaporensis*.

**Diagnóstico.** Véase *S. japonicum*.

**Clínica.** Véase *S. japonicum*. No se han descrito complicaciones cardiopulmonares o del SNC.

**Tratamiento.** Praziquantel (véase *S. japonicum*).

**Epidemiología.** Prevalente en focos del sudeste asiático.

### ***Schistosoma matthei* (trematodo)\***

Véase *S. intercalatum*. El hombre sólo es un huésped secundario. Zoonosis que afecta a ovejas, caballos, antílopes. Huésped intermediario: *Biomphalaria*.

**Diagnóstico.** Identificación de los huevos del parásito en las heces y en la orina.

**Clínica.** Similar a otros esquistosomas intestinales. No se han descrito casos graves de afectación gastrointestinal, cardiopulmonar o del SNC.

**Tratamiento.** Praziquantel (véase *S. japonicum*).

**Epidemiología.** Prevalente en zonas de Sudáfrica.

### ***Strongyloides stercoralis* (nematodo)\***

Los gusanos adultos de *S. stercoralis* viven en el intestino delgado. Tiene capacidad de autoinfestación, base de la larga persistencia en el organismo infectado (décadas).

**Diagnóstico.** Examen parasitológico de las heces. Cultivo para estrogiloides. Produce hipereosinofilia periférica (puede faltar en personas inmunodeprimidas). Demostración de larvas en el aspirado duodenal obtenido mediante fibrogastroscopia.

**Clínica.** Durante la fase pulmonar, las larvas migratorias pueden ocasionar infiltrados eosinofílicos y tos (síndrome de Löeffler). Manifestaciones gastrointestinales: dispepsia, dolor abdominal, diarrea intermitente. Puede producir un síndrome de malabsorción. Capaz de autoinfestaciones. En personas inmunodeficientes puede producir un síndrome de hiperinfestación de pronóstico grave y elevada mortalidad. Puede producir manifestaciones cutáneas: larva *currens*.

**Tratamiento.** Ivermectina: 200 µg/kg/2 días. Alternativas: albendazol: 400/12 h/3 días (repetir una segunda tanda de medicación a las 2 semanas de la primera). En el síndrome de hiperinfestación: alargar el tratamiento a 7-14 días.

**Epidemiología y profilaxis.** *S. stercoralis* es un geohelmineto. Las personas se infectan cuando las larvas filariformes del nematodo penetran a través de la piel, en contacto con el suelo infectado. Después de un ciclo dentro del organismo humano (piel, circulación, pulmones, tráquea, faringe), los gusanos adultos viven en el intestino.

**Taenia saginata (cestodo)\***

*T. saginata* reside en el intestino delgado del huésped.

**Diagnóstico.** Identificación de las proglótides en las heces de los pacientes. No puede diferenciarse de las de *T. solium*, excepto con el recuento de las ramas uterinas de las proglótides grávidas.

**Clínica.** Asintomática en la mayoría de los casos; síntomas dispépticos. Anorexia, urticaria, prurito, cefalea, convulsiones. De forma inusual pueden producirse complicaciones por la migración de proglótides a lugares como apéndice, conducto biliar o pancreático.

**Tratamiento.** Praziquantel: 10 mg/kg en dosis única. Alternativa: niclosamida, 2 g en dosis única (niños > 34 kg de peso: 1,5 g; entre 11-34 kg: 1 g).

**Indicaciones quirúrgicas.** Sólo en casos excepcionales de las complicaciones antes mencionadas.

**Epidemiología.** Cosmopolita. Transmisión oral a partir del consumo de carne cruda (o poco cocida) de ganado vacuno contaminada.

**Taenia solium (cestodo)\***

*T. solium* vive en el intestino delgado del huésped.

**Criterios diagnósticos.** Véase *T. saginata*.

**Clínica.** Véase *T. saginata*. La cisticercosis, una enfermedad que puede afectar al SNC y también al globo ocular, es una de las complicaciones de la *T. solium*.

**Tratamiento.** Véase *T. saginata*.

**Indicaciones quirúrgicas.** Véase *T. saginata*.

**Epidemiología.** Cosmopolita. Transmisión oral a partir del consumo de carne curada (o poco cocida) de cerdo contaminada.

**Trichinella spiralis (nematodo)\***

La triquinosis es una enfermedad que se produce por la ingestión de quistes de triquina mediante carne contaminada. A partir de ellos, se liberan larvas que penetran la mucosa intestinal, y se desarrollan hasta el estadio adulto (30-40 h). A los 5 días comienza la fase de larvificación, donde las larvas son liberadas en la mucosa y a través de los linfáticos acceden a la circulación general, diseminándose por todo el organismo. A nivel muscular, se enquistan.

**Criterios diagnósticos.** En la fase intestinal de la enfermedad, en teoría es posible el diagnóstico directo por aspirado o biopsia duodenal, pero en la práctica no es posible. Existen diversas pruebas serológicas que rara vez son positivas en la fase intestinal. En la práctica

el diagnóstico en la fase intestinal es muy difícil. En fases posteriores, además de las pruebas serológicas, la presencia de eosinofilia, leucocitosis, aumento de las IgE, aumento de enzimas musculares y una clínica compatible tienen que hacer pensar en una triquinosis. Demostración de las larvas en una biopsia muscular.

**Clínica.** En la fase intestinal: diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, febrícula, pérdida del apetito. Neumonitis. En algunos casos, diarrea persistente. En ocasiones hay una erupción maculopapular.

En la fase muscular: mialgias, edema facial más localizado en la zona periorbital, fiebre, escalofríos, taquicardia, dificultades respiratorias, adenopatías. En ocasiones, esplenomegalia. En casos graves pueden existir hemorragias gastrointestinales o subpleurales. En esta fase las complicaciones más frecuentes son a nivel cardíaco (arritmias, fallo cardíaco) y del SNC (meningitis, meningoencefalitis, lesiones focales).

En la fase de enquistamiento o crónica existe un decrecimiento de los síntomas de la segunda fase, aunque también pueden aparecer las complicaciones antes mencionadas. En casos graves existe caquexia, edemas y deshidratación.

La clínica entérica de la triquinosis ocurre en la fase intestinal del parásito. Si la enfermedad progresa, normalmente la clínica intestinal desaparece, iniciándose la clínica de la fase de invasión muscular, y posteriormente la de la fase crónica y sus posibles complicaciones. La intensidad e importancia de la clínica en cualquiera de las fases de la enfermedad depende de la intensidad de la infección.

**Tratamiento.**

Fase intestinal (menos de 2 semanas después de la infección): Mebendazol: 200 mg/8 h/3 días seguidos de 400 mg/8 h/10 días. Alternativa: Albendazol: 400 mg/12 h/8-14 días.

No está clara la eficacia del tratamiento antihelmíntico en la fase muscular.

En casos graves, deberán administrarse corticosteroides, prednisona de 20 mg/8 h hasta la defervescencia de los síntomas.

**Epidemiología.** Cosmopolita. Las personas se infectan al consumir carne cruda infectada (cerdo, animales de caza).

**Trichostrongylus spp. (nematodo)\***

Parásito que afecta al intestino delgado (duodeno y parte proximal del yeyuno).

**Diagnóstico.** Examen parasitológico de las heces donde se visualizan huevos del parásito. Identificación del parásito en aspirados duodenales.

**Clínica.** La mayoría de casos son asintomáticos. Puede provocar síntomas dispépticos y diarrea. Anemia en algunas ocasiones.

**Tratamiento.** Albendazol: 400 mg a dosis única. Alternativa: pamoato de pyrantel: 10 mg/kg/3 días (máximo 1 g/día). Levamisol: 2,5 mg/kg dosis única.

**Epidemiología y profilaxis.** Transmisión fecoral mediante alimentos o agua contaminada. Las larvas infectivas pueden atravesar la piel. Profilaxis: correcta cocción de vegetales potencialmente infectados.

***Trichuris trichiura* (nematodo)\***

Los parásitos adultos de *T. trichiura* viven en el colon y el recto, adheridos a la mucosa intestinal.

**Criterios diagnósticos.** Examen parasitológico de las heces, donde se visualizan los huevos del parásito.

**Clínica.** Puede ser una infección asintomática, provocar molestias abdominales inespecíficas; diarreas, colitis y prolapso rectal en niños. En los casos de hiperinfestación pueden provocar disentería.

262

**Tratamiento.** Albendazol (400 mg a dosis única). El tratamiento debe repetirse o continuarse más días en caso de cargas parasitarias importantes. Alternativas: mebendazol (100 mg/12 h/3 días o 500 mg a dosis única). Alternativas: ivermectina (12 mg a dosis única).

**Epidemiología y profilaxis.** No existe profilaxis específica. Transmisión fecoral.

**PARÁSITOS NO PATÓGENOS**

*Chilomastix mesnili* (protozoo).

*Endolimax nana* (protozoo).

*Entamoeba coli* (protozoo).

*Entamoeba hartmanii* (protozoo).

*Entamoeba dispar* (protozoo).

*Enteromonas hominis* (protozoo).

*Iodamoeba butschlii* (protozoo).

*Pentatrichomonas hominis* (protozoo).

*Retortamonas intestinalis* (protozoo).

*Trichomonas hominis* (protozoo).

**Grado de recomendación terapéutica**

En este Capítulo, en el estado actual de la investigación clínica, no hay suficiente evidencia para sistematizarla, y por tanto las recomendaciones se fundan sobre todo en la experiencia clínica y en opiniones de expertos o grupos de consenso (nivel de evidencia: 3-4; grado de recomendación: C-D).

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Alonso D, Muñoz J, Gascón J, Valls ME, Corachan M. Failure of standard treatment with praziquantel in two returned travelers with *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:342-4.
- Broker S, Bundy AP Soil-transmitted Helminths (Geohelminths). En: Cook GC, Zumla AL, editores. *Manson's Tropical Diseases.* 22ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2009.

- Fried B, Graczyk TK, Tamang L. Food-borne intestinal trematodiasis in humans. *Parasitol Res.* 2004;93:159-70.
- Gascón J, Corachán M, Bombí JA, Valls ME, Bordes JM. Cyclospora in Patients with Traveller's Diarrhea. *Scand J Infect Dis.* 1995;27:511-4.
- Kazura JW. Tissue Nematodes, including Trichinellosis, Dracunculosis and the Filarioses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
- Maguire JH. Intestinal Nematodes (Roundworms). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
- Sithitaworn P, Sripan B, Kaewkes S, Haswell-Elkins M. Food-borne Trematodes. En: Cook GC, Zumla AI, editores. *Manson's Tropical Diseases*, 22ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2009.



# Enfermedad celíaca

S. Vivas Alegre y S. Santolaria Piedrafita

## INTRODUCCIÓN

265

La enfermedad celíaca (EC) es una forma de enteropatía de base inmunológica debida a una intolerancia permanente al gluten, que afecta a individuos genéticamente predispuestos. Conocemos como gluten a un grupo complejo de proteínas con diversas variantes presentes en el trigo (gliadina), centeno (secalina), cebada (hordeína) y triticale (híbrido del trigo y el centeno).

La distribución de esta enteropatía es universal, y a diferencia de lo que se pensaba inicialmente, no sólo está presente en Europa y en los países poblados por personas de ascendencia europea, sino también en Oriente Medio, Asia, Sudamérica y el norte de África. En países occidentales se ha descrito una prevalencia en torno al 1%, pero podría ser superior porque una importante proporción de casos permanece sin detectar.

Actualmente, la EC se diagnostica en el adulto con mayor frecuencia que durante la infancia. El diagnóstico se realiza principalmente entre los 30 y los 50 años, no siendo infrecuente su diagnóstico en el anciano (casi el 20% de los casos son > 65 años). Como ocurre con otras enfermedades de base inmunológica, es más frecuente en la mujer con una ratio entre mujeres y varones de 2:1.

La causa de la EC es desconocida pero en su desarrollo contribuyen factores genéticos (HLA DQ2 y DQ8 entre otros), inmunológicos y ambientales. El gluten es el principal desencadenante ambiental, pero existen otros factores como la duración de la lactancia materna o determinadas infecciones que podrían contribuir al desarrollo de la EC. La respuesta inmunológica, desencadenada por el gluten en la mucosa intestinal, determina la aparición de una lesión histológica característica, aunque no patognomónica que, en las formas más graves, provoca atrofia de las vellosidades intestinales.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La forma clásica de presentación de la EC suele aparecer en niños y cursa con síntomas de malabsorción con diarrea crónica, vómitos, distensión abdominal, irritabilidad y apatía, así como signos de malnutrición, que se inician poco después de la introducción del gluten en la dieta.

En el adulto, sin embargo, la sintomatología clásica es excepcional y es más frecuente su presentación en forma de síntomas atípicos digestivos y/o extradigestivos (tabla 23-1). No se debe esperar encontrar a un paciente malnutrido y, de hecho, se ha comunicado la existencia de sobrepeso en más de la tercera parte de los pacientes con EC. Los síntomas

Tabla 23-1 Manifestaciones clínicas en la enfermedad celíaca

**Síntomas típicos:**

- Diarrea crónica
- Distensión abdominal
- Desnutrición
- Anorexia

**Síntomas atípicos:**

- Digestivos:
  - Dispepsia
  - Dolor abdominal recidivante
  - Vómitos recidivantes
  - Pirosis y regurgitación
  - Diarrea crónica de características funcionales
  - Síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea
- Extradigestivos:
  - Anemia ferropénica
  - Osteopenia u osteoporosis
  - Dermatitis herpetiforme, hiperqueratosis folicular, erupciones cutáneas
  - Aftas bucales recidivantes
  - Hipertransaminasemia
  - Insuficiencia pancreática exocrina
  - Astenia, irritabilidad, ansiedad, depresión
  - Miopatía proximal, parestesias, tetania
  - Cefaleas, epilepsia, ataxia, neuropatía periférica
  - Alteraciones en el esmalte dental
  - Infertilidad, abortos recurrentes, amenorrea
  - Hipoesplenismo

266

digestivos atípicos como el dolor abdominal, la dispepsia (especialmente el tipo distrés posprandial), la flatulencia, la pirosis, o el síndrome del intestino irritable (SII) con predominio de diarrea, se describen en el adulto cada vez con más frecuencia. Esta gran heterogeneidad en la presentación clínica del adulto dificulta en gran medida el diagnóstico.

Algunos pacientes asintomáticos son diagnosticados con motivo de un programa de cribado en población de riesgo como: familiares de primer grado, pacientes con enfermedades autoinmunes o ciertas cromosomopatías (tabla 23-2). En estos casos, una historia clínica detallada puede poner de manifiesto síntomas que habían pasado inadvertidos o eran percibidos como algo “habitual”, por lo que no fueron motivo de consulta médica.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EC se basa en 3 pilares básicos, que son: a) la presencia de manifestaciones clínicas compatibles (tabla 23-1); b) la existencia de enteropatía en las biopsias de la mucosa de duodeno o yeyuno, y c) una clara mejoría clínica, serológica y/o histológica tras la realización de una dieta sin gluten (DSG). El estudio genético del HLA complementa el diagnóstico y es, junto con la serología, una prueba de gran utilidad para el cribado de la enfermedad.

Tabla 23-2 Grupos de riesgo en los que existe un mayor riesgo de enfermedad celíaca

<b>Familiares de primer grado</b>	5-20%
<b>Síndrome de Down</b>	6-12%
<b>Diabetes mellitus tipo I</b>	5-6%
<b>Tiroiditis autoinmune</b>	2-5%
<b>Déficit selectivo de IgA</b>	5-8%
<b>Enfermedades digestivas</b>	
Dispepsia funcional	
Síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea	
Colitis microscópica	
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	
Síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, nefropatía IgA, hepatitis crónica autoinmune, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide	
<b>Trastornos neurológicos y psiquiátricos</b>	
Encefalopatía progresiva, síndromes cerebelosos, demencia con atrofia cerebral, epilepsia, neuropatía periférica, esquizofrenia	
<b>Otras asociaciones</b>	
Síndrome de Turner, fibromialgia	

## Biopsia de duodeno y estudio histológico

La demostración de la existencia de lesión histológica intestinal continúa siendo el patrón de referencia para establecer el diagnóstico de la EC. En los adultos, la toma de biopsias para el diagnóstico histológico se realiza habitualmente en el transcurso de una endoscopia digestiva alta. Dado que la distribución de la lesión intestinal es parcheada, se aconseja la toma de al menos 4 muestras para el análisis histológico, una de ellas en bulbo duodenal.

La clasificación de Marsh modificada incluye todo el espectro de lesiones histológicas que pueden presentar estos pacientes y distingue los siguientes grados: Marsh I o enteritis linfocítica, caracterizada por un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales (> 25%); Marsh II, cuando además se asocia una hiperplasia de las criptas; Marsh III, cuando a las lesiones anteriores se asocia atrofia vellositaria que puede ser parcial (Marsh IIIa), subtotal o moderada (Marsh IIIb) o total (Marsh IIIc).

Clásicamente, la enteritis linfocítica (Marsh I) era considerada una forma latente de EC no asociada a síntomas ni complicaciones. Sin embargo, evidencias recientes muestran que puede cursar con síntomas y complicaciones con la misma frecuencia que las formas con atrofia. Por este motivo, es importante el diagnóstico de este tipo de lesión que en ocasiones puede pasar desapercibida con la tinción de hematoxilina-eosina. La realización de técnicas adicionales de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales para linfocitos CD3 facilita la visualización de los linfocitos intraepiteliales y el diagnóstico de este tipo de lesión histológica.

Según los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), el diagnóstico de EC se establece únicamente cuando existe atrofia vellositaria subtotal o completa. Estos parámetros están siendo revisados actualmente después de 20 años de vigencia y es muy probable que las nuevas definiciones tengan en

cuenta los conocimientos actuales sobre la historia natural de la EC. El concepto de enteropatía sensible al gluten (ESG) hace referencia a todo el espectro de lesiones relacionadas con la sensibilidad al gluten, incluyendo las formas de enteropatía leve.

## Serología

El desarrollo de las pruebas serológicas para el diagnóstico de la EC supuso una revolución en el manejo diagnóstico, cambiando la concepción de la enfermedad, que resultó tener una prevalencia mucho más alta de la estimada y un espectro de presentaciones y sintomatología mucho más amplio.

Los principales marcadores serológicos existentes son los anticuerpos antigliadina (AAG), los anticuerpos antiendomisio (AEM), los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (ATGT) y más recientemente los anticuerpos frente a péptidos deaminados de la gliadina. Los AAG, que pueden ser inmunoglobulinas (Ig) de clase IgA e IgG, se dirigen contra determinantes antigénicos de la  $\alpha$ -gliadina y como otros anticuerpos anti-alimentos son marcadores de aumento de permeabilidad de la mucosa intestinal, por lo que no son específicos de EC y podrían aparecer en otros cuadros que asocian alteraciones de la mucosa. Los AEM presentan una sensibilidad y especificidad > 95% para la EC con atrofia total, pero su aplicabilidad práctica está limitada debido a la subjetividad que supone su interpretación mediante inmunofluorescencia indirecta y a la utilización de sustratos de simio (esófago) o humano (cordón umbilical) para su realización. La identificación de la transglutaminasa tisular como el sustrato contra el que se dirigían los AEM y la consiguiente aparición de los ATGT permitieron solventar los problemas técnicos asociados a los AEM. Los ATGT de clase IgA tienen una sensibilidad cercana al 100%, una especificidad entre el 89-96% y actualmente constituyen los marcadores serológicos de elección para el diagnóstico y cribado de la EC.

Sin embargo, por lo general, la sensibilidad de estos anticuerpos disminuye en caso de enteropatía leve, es decir en ausencia de atrofia vellositaria moderada o grave (< 60% en Marsh IIIa; < 30% en Marsh II y < 10% en Marsh I). Por tanto, un resultado negativo de la serología no permite excluir el diagnóstico de ESG.

## Estudio genético

Por el momento, los únicos marcadores genéticos de riesgo de EC con utilidad clínica son la determinación de los alelos que codifican las moléculas HLA-DQ2 o DQ8. El 90% de los pacientes con EC expresa el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02 y el resto presenta el heterodímero de riesgo HLA-DQ8 (codificado por los alelos DQA1\*03 y DQB1\*0302) o bien expresa alguno de los alelos que codifican para el DQ2 por separado. Sin embargo, entre un 20-30% de la población general puede expresar estos alelos por lo que su presencia no indica la existencia de una EC. Su utilidad diagnóstica radica primordialmente en el elevado valor predictivo negativo de un estudio genético negativo, de tal manera que su ausencia excluye con gran probabilidad el padecimiento de la enfermedad.

La realización de estudio genético HLA-DQ2 y DQ8 ha demostrado ser útil en las siguientes situaciones:

- Como apoyo al diagnóstico en personas con sospecha clínica bien fundada y presencia de una lesión histológica no concluyente. Por ejemplo, en pacientes con enteritis linfocítica como única expresión morfológica de la enfermedad y serología negativa, o cuando

**Tabla 23-3 Formas clínicas según presentación clínica, lesión histológica y resultado de la serología**

	Síntomas	HLA-DQ2/DQ8	Serología	Biopsia intestinal
Clásica	Típicos	Presente	Positiva	Atrofia vellositaria
Atípica	Atípicos	Presente	Positiva	Atrofia vellositaria
Silente	Ausencia	Presente	Positiva	Atrofia vellositaria
Latente*	Atípicos	Presente	Negativa	Enteropatía leve
	Atípicos	Presente	Positiva	Normal
Potencial	Ausencia	Presente	Negativa	Normal

\*El concepto de enfermedad celíaca latente, que actualmente se está redefiniendo, incluye varios grupos de pacientes: a) formas leves de enteropatía con serología negativa, y b) ausencia de enteropatía pero serología positiva. Se ha demostrado que puede cursar con síntomas y complicaciones con la misma frecuencia que las formas con atrofia vellositaria, y que éstos mejoran con la dieta sin gluten (DSG). También incluiría aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca en la infancia que siguieron una DSG y desapareció la clínica y la lesión intestinal y que posteriormente la interrumpieron sin reaparición de los síntomas.

269

no existen lesiones morfológicas características, aunque la biopsia se realizó semanas o meses después de haber iniciado una DSG.

- Como cribado de la EC en grupos de riesgo. En familiares de primer grado se ha demostrado un mayor rendimiento diagnóstico al practicar biopsia de duodeno en aquellos DQ2/DQ8 positivos independientemente de la serología.

## Formas clínicas

Según la presentación clínica, los hallazgos histopatológicos y los resultados de la serología y el estudio genético, se han definido diferentes formas clínicas cuyas características se muestran en la tabla 23-3.

Los conceptos de EC latente y potencial constituyen hoy en día motivo de controversia y deberán redefinirse en los próximos años paralelamente a un mejor conocimiento de la historia natural de la EC. Hasta hace unos años se pensaba que la enteropatía leve (grado I de la clasificación de Marsh) era sinónimo de EC latente y que ésta no se asociaba a síntomas ni complicaciones, recomendando solamente en estos casos seguimiento clínico y serológico. Sin embargo, evidencias recientes han demostrado que existen casos de enteropatía leve y serología negativa, que pueden cursar con síntomas y complicaciones (p. ej., la anemia y la osteopenia) con una frecuencia similar a las formas en las que existe atrofia vellositaria y que, además, mejoran clínicamente con la DSG. Por lo tanto, las formas leves de ESG no pueden considerarse EC latente: simplemente forman parte del espectro clínico e histológico de la EC.

## Diagnóstico diferencial

La lesión histológica intestinal no es específica de la ESG y puede estar presente en otras entidades que se describen en la tabla 23-4. Por este motivo, para establecer el diagnóstico de ESG es necesario comprobar que el paciente presenta una respuesta clínica, serológica y/o histológica inequívoca a la DSG. Como se ha comentado anteriormente, el estudio genético HLA-DQ2 y DQ8 complementa el diagnóstico de la EC.

Tabla 23-4 Diagnóstico diferencial de la enfermedad celiaca

Atrofia vellositaria	Enteritis linfocítica
Esprúe tropical	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>
Parasitosis ( <i>Giardia lamblia</i> )	Lesión por AINE
Inmunodeficiencia común variable	Parasitosis ( <i>Giardia lamblia</i> )
Linfoma	Intolerancia a proteínas alimentarias (proteínas de leche de vaca, huevo, etc.)
Enfermedad de Whipple	Enfermedad de Crohn
Mastocitosis	Enteropatía del sida
Abetalipoproteinemia	Sobrecrecimiento bacteriano
Vasculitis	Enteritis eosinófila
Amiloidosis	Inmunodeficiencia común variable
Enfermedad de Crohn	Linfangiectasia intestinal
Gastroenteritis eosinofílica	Gastroenteritis infecciosa
Enteropatía autoinmune	Enteropatía autoinmune
Intolerancia a proteínas alimentarias (proteínas de leche de vaca, huevo, etc.)	
Gastroenteritis infecciosa	
Enfermedad del injerto contra el huésped	
Isquemia crónica del intestino delgado	
Déficit de IgA	

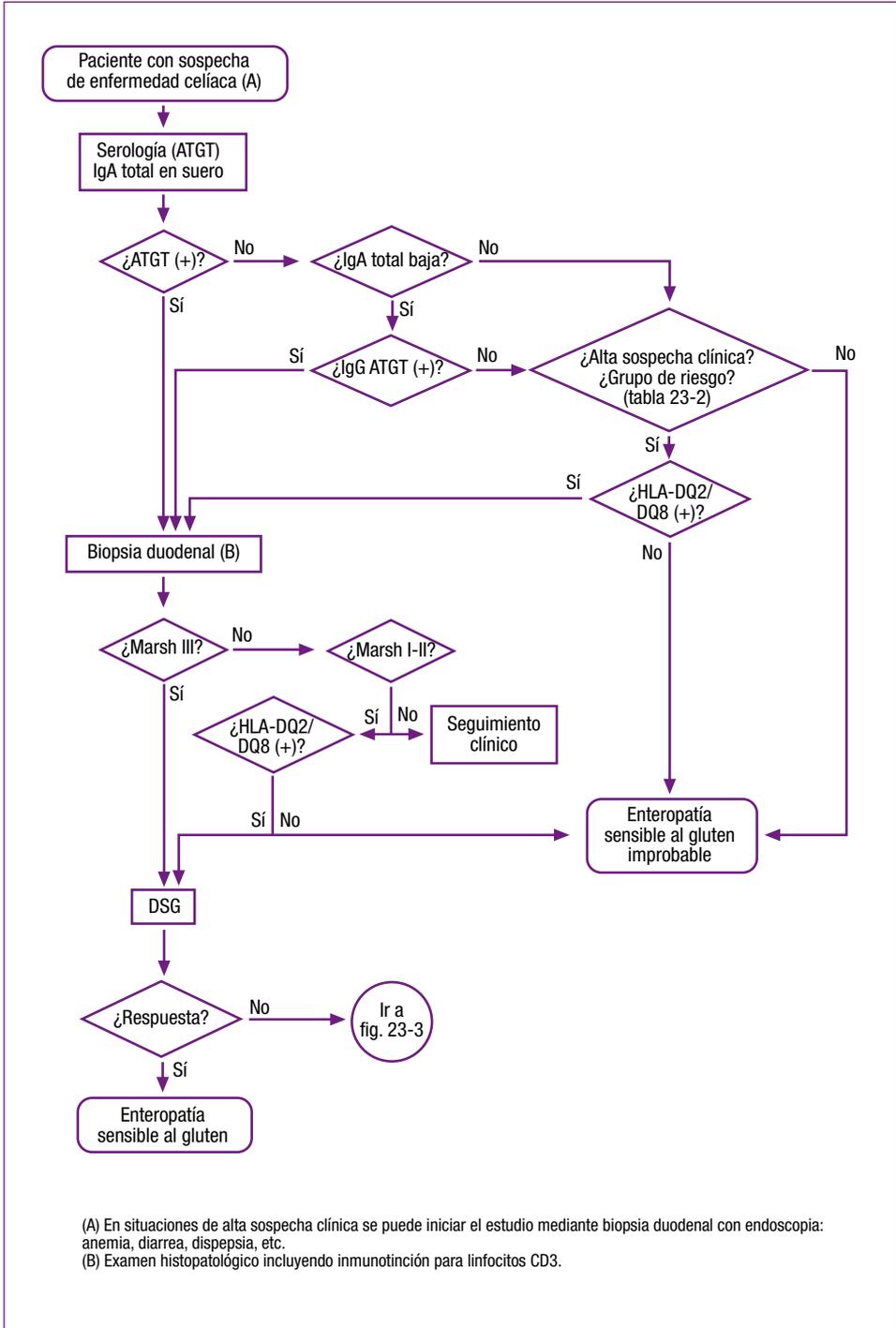
270

### Diagnóstico precoz

La sospecha clínica debe ser la piedra angular para orientar el diagnóstico y debe sustentarse en el conocimiento de los distintos patrones de presentación clínica (tabla 23-1) y en la pertenencia a grupos de riesgo para la EC (tabla 23-2). En estos casos debe solicitarse la determinación de AATG de clase IgA, así como los valores plasmáticos de IgA (no es excepcional encontrar un déficit de esta Ig en la EC). En caso de déficit de IgA se deben analizar los AATG de clase IgG. Si el resultado de la serología es positivo el diagnóstico debe confirmarse mediante la realización de biopsias de duodeno y estudio histopatológico, incluyendo inmunotinción para la detección de linfocitos intraepiteliales CD3.

En el caso de que la serología resultara negativa y la sospecha clínica de EC fuera elevada, se puede completar el estudio diagnóstico con la determinación del genotipo HLA-DQ2 y DQ8 ya que, como se ha comentado anteriormente, existen formas de enteropatía leve en las que la serología es con frecuencia negativa. Si el resultado es negativo, la probabilidad de que exista una EC es muy baja y el clínico debería plantearse un diagnóstico alternativo. Por el contrario, un estudio genético compatible hace recomendable completar el estudio con la realización de biopsias de duodeno. En los grupos de riesgo, especialmente en familiares de primer grado, la realización de cribado mediante estudio genético de HLA-DQ2 y DQ8 podría aumentar el número de casos diagnosticados.

Algunos pacientes con anemia u otros síntomas gastrointestinales como dispepsia, piro-sis recidivante o refractaria al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, dolor abdominal de etiología no aclarada o diarrea de origen incierto, pueden ser derivados para la realización de una endoscopia digestiva alta para excluir un daño estructural de la mucosa esofagogastroduodenal. En estos casos, completar el estudio endoscópico con la toma de biopsias de duodeno puede aumentar la rentabilidad diagnóstica del procedimiento y poner de manifiesto la presencia de lesiones histológicas duodenales que de otro modo hubiesen pasado desapercibidas y hubieran llevado a emitir el diagnóstico erróneo de dispepsia funcional, dolor abdominal funcional o SII (fig. 23-1).



**Figura 23-1.** Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca. ATGT: anticuerpos antitransglutaminasa tisular; DSG: dieta sin gluten. Adaptada de Fernández Salazar, 2009.

## TRATAMIENTO

### Dieta

El único tratamiento eficaz actualmente es la exclusión del gluten de la dieta. La DSG estricta de forma indefinida es bien tolerada y mejora la sintomatología y la calidad de vida, puesto que consigue la recuperación de la lesión mucosa en la mayoría de los pacientes. La DSG excluye de forma rigurosa el trigo, la cebada y el centeno. En cuanto a la avena, existe actualmente controversia acerca de su seguridad, dado que puede venir contaminada con trazas de gluten durante su procesado. Además puede originar una respuesta inmune en individuos susceptibles por la estimulación de linfocitos T intraepiteliales que reaccionan ante la secuencia de prolina y glutamina de la avenina de forma similar al gluten de trigo. Por este motivo, no es seguro recomendar la ingesta de avena sin hacer un seguimiento para detectar una posible estimulación inmune. La base de la DSG la constituyen los alimentos naturales que en su origen no contienen gluten: lácteos, carnes, huevos, pescado, frutas, verduras, hortalizas, legumbres y cereales sin gluten (arroz, maíz, sorgo).

272

El cumplimiento de la DSG es complicado para los pacientes debido a: la posibilidad de contaminación de algunos productos alimenticios; la falta de etiquetado correcto; los costes más elevados; la falta de alternativas y el trastorno que origina en las relaciones sociales. La colaboración de un dietista puede ser útil para facilitar unas pautas que eviten la toma inadvertida de productos con gluten. Así mismo, la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE, [www.celiacos.org](http://www.celiacos.org)), a través de las diferentes delegaciones regionales, proporciona información y orientación sobre la dieta y ayuda también a mejorar el conocimiento y la adaptación a la enfermedad en sus distintas fases y en los diferentes ámbitos (personal, familiar, social, etc.), al tiempo que facilita apoyo psicológico tanto a los afectados como a sus familiares.

Existen 2 formas de monitorizar el cumplimiento dietético: la serología y la entrevista clínica. Los títulos de anticuerpos descienden y se suelen normalizar al iniciar la DSG. Sin embargo existen casos donde, a pesar de que la serología es negativa, puede haber transgresiones en la dieta y también hay casos donde persisten discretamente elevados a pesar de seguir estrictamente la dieta. La entrevista clínica ha demostrado ser eficaz para detectar transgresiones en la DSG, sobre todo cuando la aplica un dietista experto.

### Tratamientos asociados

Los déficits nutricionales más comunes son la falta de hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> que se relacionan con anemia y alteraciones neurológicas y deben ser corregidos.

En el adulto y sobre todo en mujeres posmenopáusicas, también se debe evaluar la presencia de osteoporosis u osteopenia para añadir suplementos de calcio, vitamina D o bisfosfonatos.

La disfunción del bazo o hipoesplenismo puede ser frecuente en celíacos adultos sobre todo cuando la ESG se asocia con otras enfermedades autoinmunes. Esta disfunción se puede evaluar mediante la presencia de cuerpos de Howel-Jolly y acantocitos en sangre periférica. En estos casos sería recomendable la prevención de infecciones por neumococo mediante vacunación.

### Nuevas estrategias terapéuticas

En la última década se han investigado alternativas terapéuticas o complementarias en la ESG utilizando distintas dianas conocidas de su patogenia (tabla 23-5). Estos tratamientos permitirían a los pacientes celíacos mejorar su DSG y hacerla más fácil de cumplir, dado

Tabla 23-5 Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad celíaca

Diana	Agente terapéutico	Mecanismo de acción
Péptidos de gluten	Prolil-endopeptidasas	Digerir los péptidos de gliadina a secuencias no inmunogénicas
Uniones intercelulares	Larazotida	Regulación de la permeabilidad intestinal
HLA-DQ2/DQ8	Inhibidores, bloqueantes	Bloquear la presentación antigénica al linfocito T
Células dendríticas	Vacunas	Manipular las células dendríticas para que actúen como vehículos de vacunas peptídicas
Transglutaminasa tisular	Inhibidores	Bloqueo de la deaminación de los péptidos de gliadina
Interferón $\gamma$	Anticuerpo monoclonal	Evitar la respuesta inflamatoria Th1
Células T reguladoras	IL-10 recombinante	Suprimir la respuesta inmune a la gliadina
IL-15	Anticuerpo monoclonal	Evitar la apoptosis de los enterocitos mediada por la actividad intraepitelial de IL-15

273

IL: interleucina.

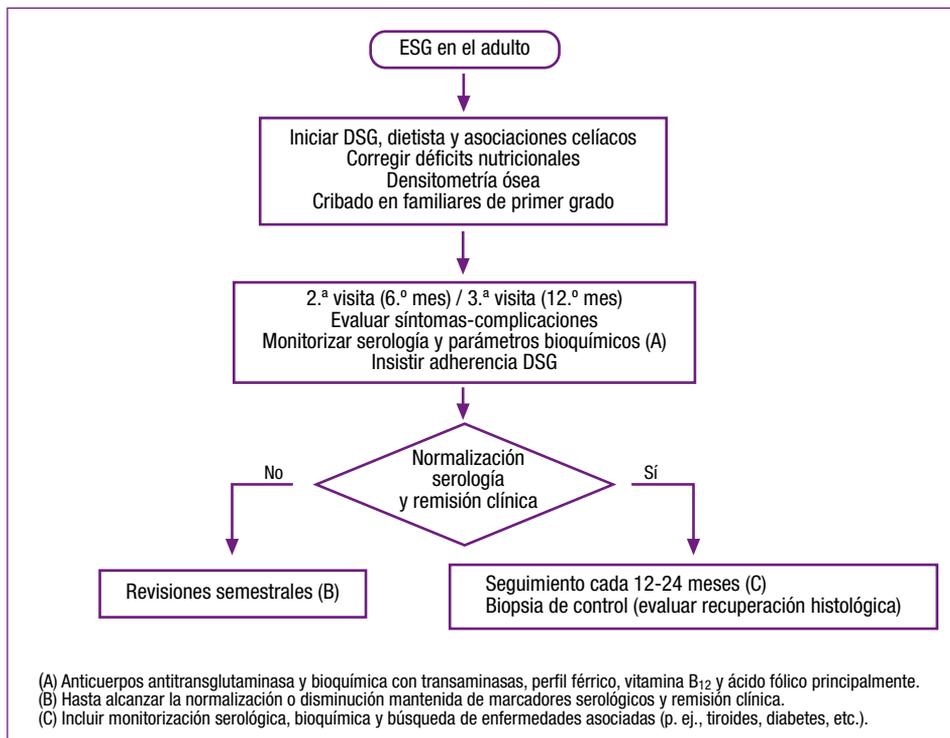
que podrían evitar la respuesta inmunológica ante transgresiones inadvertidas en la dieta. La mayoría se encuentra en fases iniciales de investigación y habrá que esperar los resultados de ensayos clínicos a largo plazo para evaluar su eficacia y su seguridad. En cualquier caso, en un futuro próximo el estricto cumplimiento de la DSG continuará como la principal medida terapéutica

## SEGUIMIENTO

En la figura 23-2 se expone un algoritmo de manejo inicial y seguimiento en la ESG. La evidencia demuestra que estos pacientes deben recibir un seguimiento indefinido principalmente para mantener la DSG estricta y para detectar de forma precoz las complicaciones, las enfermedades asociadas y las alteraciones nutricionales.

El intervalo de seguimiento puede ser variable en función de la respuesta clínica y serológica, que constituyen las 2 herramientas fundamentales en los primeros meses tras el diagnóstico. En aquellos pacientes con buena respuesta clínica y serológica, los intervalos se pueden alargar a 12-24 meses. Mientras que cuando persiste la clínica o no hay un descenso acentuado de los títulos de anticuerpos habría que estrechar la vigilancia y descartar transgresiones en la DSG o la presencia de otras enfermedades asociadas.

La realización de una biopsia de control tras la normalización de los marcadores serológicos y la recuperación clínica es un punto controvertido. Actualmente hay evidencia de que, a pesar de la normalización de la serología y de la recuperación de la clínica, una elevada proporción de sujetos sigue presentando lesión histológica. Como la persistencia de alteraciones en la mucosa intestinal es uno de los factores que se asocia con la aparición de complicaciones a largo plazo, estaría justificado un seguimiento más estrecho de aquellos



**Figura 23-2.** Aproximación al manejo de la enteropatía sensible al gluten (ESG) en el adulto. DSG: dieta sin gluten.

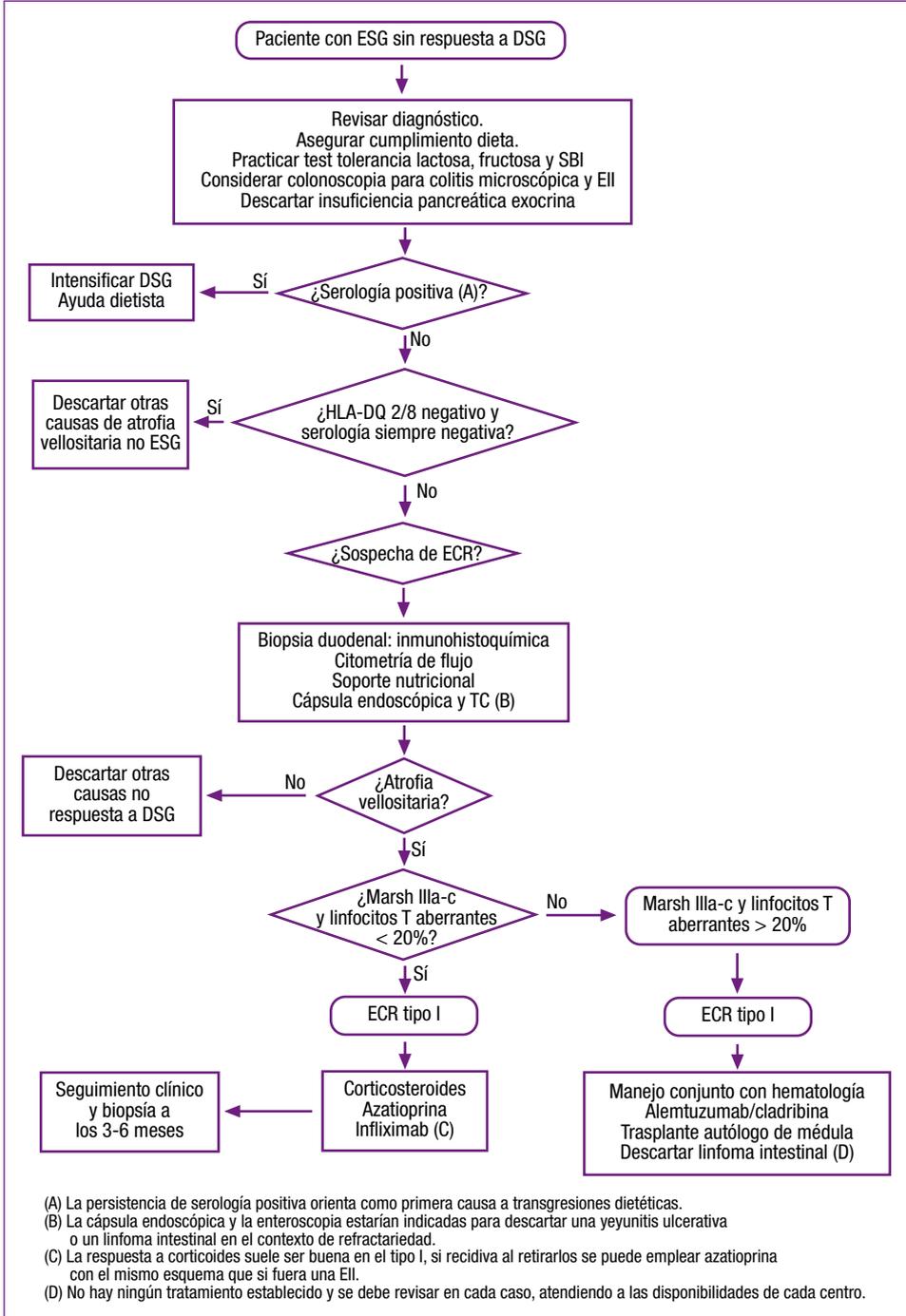
pacientes en los que no se normaliza su mucosa intestinal. Sin embargo, desde un punto de vista asistencial, en este momento no se recomienda hacer una biopsia de control post-DSG en los pacientes con serología basal positiva y en los que la respuesta clínica y serológica ha sido clara.

## COMPLICACIONES

### Falta de respuesta a la dieta sin gluten y formas refractarias

En cualquier momento desde el diagnóstico, los pacientes con ESG pueden experimentar una falta de respuesta a la DSG. Lo más importante de esta situación es diferenciar una forma refractaria a la dieta con riesgo de malignización de otras formas “benignas” de falta de respuesta a la dieta. En la figura 23-3 se propone un algoritmo de manejo de este tipo de situaciones. La causa más frecuente suele ser la toma inadvertida de gluten en pequeñas cantidades.

Una vez descartadas otras patologías y un diagnóstico erróneo inicial, hay que diferenciar las 2 formas refractarias: tipo I y tipo II. Las formas refractarias se suelen manifestar en adultos a partir de los 50 años tras un período inicial de respuesta a la DSG. La inmunohistoquímica y la citometría de flujo en las biopsias duodenales permiten observar en la EC refractaria de tipo II una población linfocítica con un fenotipo “aberrante” por la pérdida de



**Figura 23-3.** Propuesta de actuación ante la enteropatía sensible al gluten (ESG) sin respuesta a la dieta sin gluten (DSG). ECR: enfermedad celíaca refractaria; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SBI: sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado; TC: tomografía computarizada.

sus marcadores de superficie habituales: CD3, CD8, TCR $\alpha\beta$  y TCR $\gamma\delta$ . La presencia de esta población con un fenotipo anormal tiene un mal pronóstico y una evolución hacia linfoma T enteropático en un porcentaje elevado. La EC refractaria de tipo I se diagnostica por persistencia de atrofia y clínica en un paciente en el que se han descartado otras causas de atrofia y que sigue sin ninguna duda una DSG estricta. Dadas las implicaciones pronósticas y terapéuticas del diagnóstico debe asegurarse al máximo el cumplimiento de la DSG. En este sentido, puede ser necesaria la administración de una fórmula de nutrición enteral total durante al menos 2-3 meses para excluir la transgresión dietética o la existencia de una gran sensibilidad a la ingesta inadvertida de trazas de gluten.

### Riesgo de malignización

276

Se ha descrito un mayor riesgo de presentar complicaciones malignas en los pacientes celíacos, principalmente tumores como el linfoma intestinal de células T, el linfoma no Hodgkiniano y el adenocarcinoma intestinal. Este riesgo actualmente es 1,3 veces superior al de la población general y no tan elevado como el que se había evidenciado hace 3 décadas. El diagnóstico precoz de la enfermedad en las formas adultas y un correcto seguimiento de la DSG son los principales factores protectores para el desarrollo de este tipo de complicaciones. Aunque el riesgo de malignización es bajo, el pronóstico de este tipo de tumores es muy pobre, lo que obliga a intensificar las medidas de diagnóstico precoz y un buen seguimiento y cumplimiento de la DSG.

### Enfermedades autoinmunes

En general, las enfermedades autoinmunes son 3-10 veces más frecuentes en pacientes con EC con respecto a la población general y, por otra parte, la EC es más frecuente en pacientes con determinadas enfermedades autoinmunes, sobre todo órgano-específicas (tabla 23-2). Se ha hipotetizado que el riesgo para su desarrollo en la EC podría estar relacionado directamente con la edad de diagnóstico y el tiempo de exposición al gluten, por lo que un retraso en el diagnóstico de la enfermedad podría implicar un mayor riesgo para su aparición.

## PREVENCIÓN

La EC es una patología multifactorial ligada a la interacción de factores ambientales con factores genéticos. Las posibles medidas de prevención podrían ir dirigidas hacia factores ambientales: lactancia materna, edad de introducción del gluten, infecciones y microbiota. Sobre los 2 últimos no hay suficiente evidencia. Respecto a la lactancia materna y la edad de introducción del gluten se han realizado varios estudios y algunos de ellos se están desarrollando a nivel europeo. Sobre la información actualmente disponible y, dado que el sistema inmune y los mecanismos de tolerancia antigénica a nivel intestinal podrían desarrollarse entre los 4 y 6 meses de vida, la EPSGHAN promueve evitar tanto la introducción precoz de gluten (< 4 meses) como la introducción tardía (> 7 meses). Esta sociedad europea aconseja también introducir gradualmente pequeñas cantidades de gluten mientras el niño está recibiendo lactancia materna.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
En los adultos, la presentación clásica en forma de diarrea crónica con clínica de malabsorción es inusual, siendo más frecuente en la actualidad la presencia de síntomas atípicos	1c	A
La enfermedad celíaca puede ser una causa insospechada de síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea o dispepsia funcional, especialmente cuando predominan los síntomas tipo distrés posprandial	1c	A
Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular resultan de elección para iniciar la detección de los pacientes con mayor probabilidad de presentar una enfermedad celíaca, pero un resultado negativo no permite excluir el diagnóstico de enfermedad celíaca	1c	A
El estudio genético HLA-DQ2 y DQ8 tiene utilidad clínica en casos de sospecha clínica bien fundada y estudio serológico negativo, así como en la detección de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo. Un estudio genético negativo excluye casi totalmente la enfermedad celíaca	1c	A
La demostración de la existencia de lesión histológica intestinal continúa siendo el patrón de referencia para establecer el diagnóstico de la enfermedad celíaca	1b	A
Las formas leves de enteropatía (Marsh I y II) pueden cursar con síntomas y complicaciones con la misma frecuencia que las formas con atrofia moderada o grave. Además, muchos casos mejoran clínicamente con la dieta sin gluten	2a	B
La realización de inmunotinción para linfocitos intraepiteliales CD3 en las biopsias de duodeno mejora el diagnóstico de las formas leves de enteropatía	1c	A
La dieta sin gluten consigue la remisión clínica y la recuperación histológica cuando se realiza de forma estricta	1b	A
Se debe investigar y tratar posibles deficiencias nutricionales asociadas al diagnóstico y durante el seguimiento	2b	B
El diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca y la dieta sin gluten estricta se asocian a un buen pronóstico y bajo índice de complicaciones	2b	B
Promover y prolongar la lactancia materna mientras se introduce el gluten en el lactante (4-7 mes) podría prevenir el desarrollo de enfermedad celíaca	2c	B

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:S19-24.
- Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac Disease. *Lancet*. 2009;373:1480-93.
- Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Fasano A. Surprises from celiac disease. *Sci Am*. 2009;301:54-61.
- Fernández Salazar L. Enfermedad celíaca del adulto. En: Arranz E, Garrote JA, editores. *Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca*. Madrid: Ergón; 2009. p. 55-70.
- Haines M, Anderson R, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1042-66.
- Tack G, Verbeek W, Schreurs M, Mulder, CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:204-13.

278

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Se desconoce la prevalencia de todas las formas de enteropatía sensible al gluten, incluyendo las formas de enteropatía leve en las cuales la serología es frecuentemente negativa.
- La enteropatía sensible al gluten podría estar asociada a trastornos funcionales digestivos: el síndrome de intestino irritable, la diarrea funcional y la dispepsia funcional. La inmunotinción con CD3 podría revelar linfocitosis intraepitelial (Marsh I) en estos casos.
- No está definido el cribado poblacional como una estrategia coste-efectiva y actualmente se recomienda para grupos de riesgo.
- La biopsia de control en el adulto puede identificar sujetos que no recuperan la atrofia vellositaria susceptibles de sufrir complicaciones.
- La enfermedad celíaca refractaria tipo II presenta un mal pronóstico sin un tratamiento efectivo.

# Colitis ulcerosa

E. Domènech Morral y F. Casellas Jordá

## CONCEPTO

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica de patogenia todavía poco conocida, que afecta a la mucosa del colon. La lesión se inicia en el recto (sólo excepcionalmente el recto queda exento), pudiendo alcanzar una extensión variable de forma proximal y continua hasta el ciego. El curso de la enfermedad suele ser en forma de brotes de actividad (durante los cuales el grado de inflamación aumenta y se agudiza), siendo imprevisible el número, la periodicidad y la gravedad de éstos. Estos brotes de actividad se siguen (espontáneamente o inducidos por el tratamiento) de períodos de remisión de duración variable.

Junto a la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada, la CU se engloba dentro de la denominada enfermedad inflamatoria intestinal, dada la similitud en ciertos aspectos patogénicos, clínicos evolutivos y de respuesta al tratamiento.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de CU se basa en la valoración conjunta de distintos parámetros, entre los que siempre deben incluirse la sintomatología, los hallazgos endoscópicos y los hallazgos histológicos. La radiología baritada (enema opaco) tiene en la actualidad un papel secundario en el diagnóstico inicial de la CU, por lo que ha quedado relegada a la evaluación de situaciones especiales y poco frecuentes como estenosis cólicas. Dada inespecificidad de los datos clínicos, endoscópicos e incluso histológicos, es imprescindible para el diagnóstico descartar la existencia de procesos infecciosos por medio de coprocultivos y determinación de parásitos en heces. En los pacientes inmunodeprimidos es necesario excluir infecciones virales por medio de biopsias cólicas.

### Criterios clínicos

El síntoma más característico de la CU es la diarrea con sangre, aunque no está siempre presente. Pueden añadirse otros síntomas, como fiebre (especialmente en las formas extensas), dolor abdominal, síndrome rectal (tenesmo, urgencia deposicional y esputo rectal de sangre y moco) y pérdida de peso. Las formas distales de CU (proctitis, proctosigmoiditis) pueden cursar con estreñimiento dando lugar a cuadros de dolor abdominal (localizado en hemiabdomen derecho) que pueden malinterpretarse como brotes de actividad. Dada la afectación rectal constante, en brote de actividad el tacto rectal evidencia siempre una ampolla rectal vacía, dato a tener en cuenta en la orientación diagnóstica inicial.

Además, pueden aparecer diversas manifestaciones extraintestinales de la enfermedad, siendo las más frecuentes las articulares (artralgias, artritis) y las cutáneas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso).

#### Criterios endoscópicos

Típicamente, la mucosa cólica de la CU en fase de actividad presenta una apariencia granular, con pérdida del patrón vascular, eritema difuso, microulceraciones (o incluso úlceras de gran tamaño en casos graves), exudado y hemorragia espontáneos o al roce con el endoscopio. La gravedad de las lesiones endoscópicas suele correlacionarse con el grado de actividad de la enfermedad. La afectación macroscópica de la mucosa es, en la mayoría de los casos no tratados (> 90%), difusa y continua (sin áreas interlesionales aparentemente sanas), y afecta siempre desde el recto en sentido proximal. Los hallazgos endoscópicos pueden modificarse en relación con el tratamiento recibido.

280

#### Criterios histológicos

Durante los brotes agudos de actividad, la mucosa presenta un importante infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas, junto a neutrófilos que aparecen predominantemente en las criptas, formando microabscesos crípticos muy característicos, pero no patognomónicos. Así mismo, las criptas presentan distorsión estructural, con disminución de sus ramificaciones y del número de células caliciformes. Durante las fases de remisión, disminuye o desaparece el infiltrado inflamatorio y los abscesos crípticos, y se recupera el número de células caliciformes; sin embargo, las criptas suelen continuar mostrando distorsión arquitectural.

### CLASIFICACIÓN SEGÚN LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD

De acuerdo con la clasificación de Montreal, adoptada en 2005, la CU se clasifica en tres grandes grupos según su extensión. El conocimiento de la extensión es de gran importancia por las implicaciones terapéuticas y pronósticas que conlleva.

#### Colitis extensa

También llamada colitis universal o pancolitis, se extiende más allá del ángulo esplénico. Su tratamiento debe ser siempre sistémico y conlleva un mayor riesgo de brotes graves y colectomía a largo plazo.

#### Colitis distal o izquierda

Su extensión es distal al ángulo esplénico. Su tratamiento puede abordarse por vía sistémica y/o tópica en forma de enema o espuma.

#### Proctitis

La extensión de esta CU se circunscribe al recto o hasta la unión rectosigmoidea. Su tratamiento puede abordarse por vía sistémica y/o tópica en forma de enema, espuma o supositorios.

Tabla 24-1 Actividad de los brotes según la clasificación de Montreal

Variable	Leve	Moderado	Grave
Número de deposiciones	≤ 4	5-6	>6
Sangre en heces	+	++	+++
Hemoglobina (g/l)	> 10,5	> 10,5	< 10,5
Fiebre	Ausente	Ausente	> 37,5 °C
Frecuencia cardíaca	< 90	< 90	≥ 90
Velocidad de sedimentación globular	< 30	< 30	> 30

## CLASIFICACIÓN SEGÚN LA GRAVEDAD DE LOS BROTES DE ACTIVIDAD

281

El grado de actividad de la CU tiene implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas, de ahí su importancia en la práctica clínica diaria. La mayoría de índices elaborados para cuantificar el grado de actividad tienen en cuenta tanto variables clínicas como analíticas, y ninguno de ellos ha sido validado, siendo el más utilizado el índice de Truelove-Witts, que ha sido adaptado a la clasificación de Montreal (tabla 24-1). Este índice clasifica la intensidad de la actividad en remisión, si no hay síntomas de colitis, leve, moderada o grave. La principal desventaja de este índice es no tener en cuenta la extensión de la CU, por lo que en algunos casos (en especial en la proctitis y proctosigmoiditis, donde son poco frecuentes las alteraciones de los parámetros analíticos independientemente de la gravedad del brote) pierde gran parte de su valor.

Existen otros índices que valoran la actividad según los hallazgos endoscópicos o histológicos o incluso de forma combinada; sin embargo, no se ha logrado establecer una buena correlación de las variables clínicas, endoscópicas e histológicas, por lo que suelen utilizarse sólo en el contexto de ensayos clínicos.

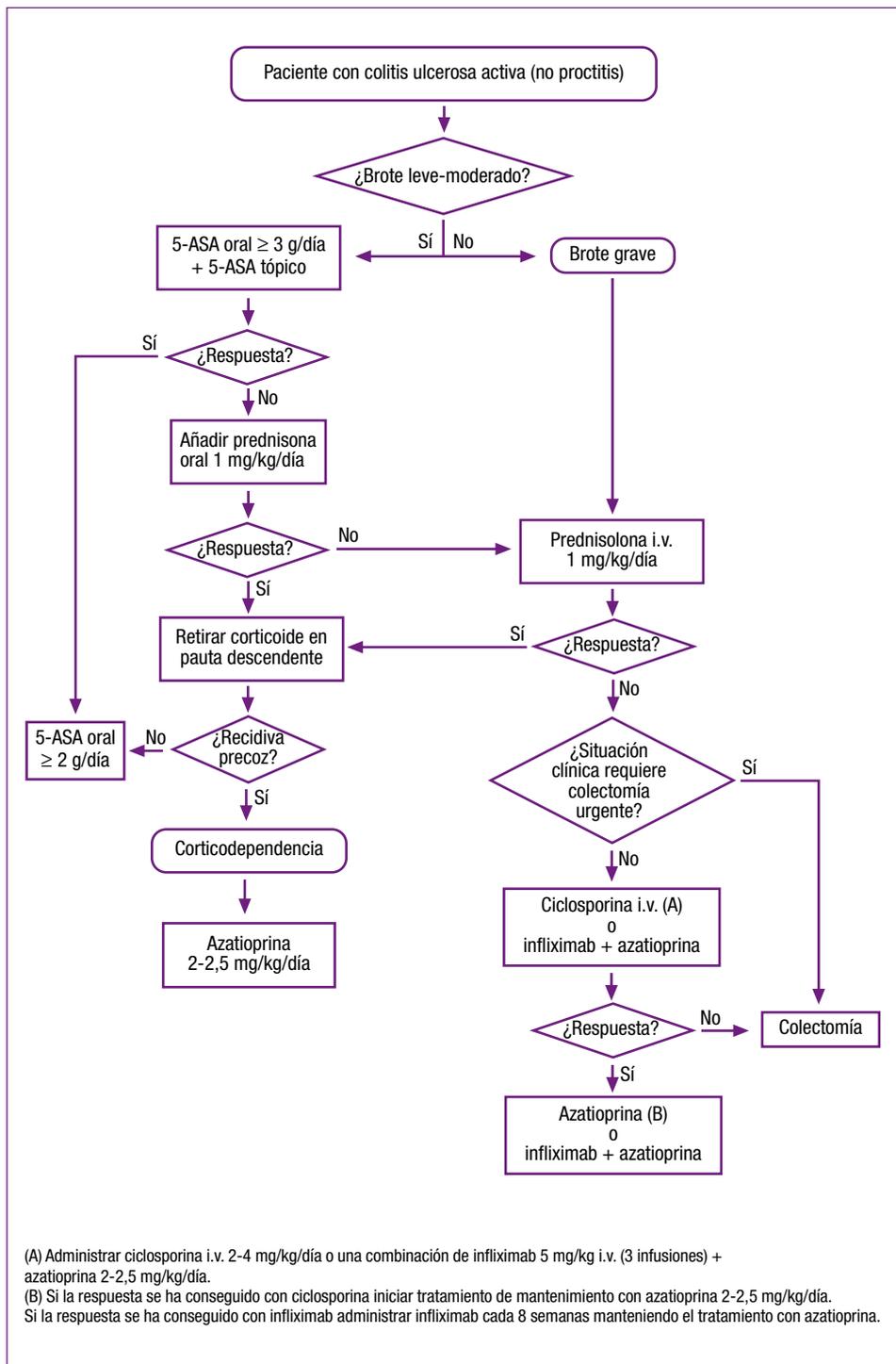
Por último, cabe destacar que, especialmente en las colitis extensas, la alteración de parámetros biológicos que actúan como reactantes de fase aguda (cifra de plaquetas, fibrinogenemia, calprotectina en heces y, especialmente, la proteína C reactiva) o de proteínas como la albúmina o electrolitos como el potasio, suelen presentar una buena correlación con la gravedad de los brotes y, aunque no se incluyan en la mayoría de índices, deben tenerse en cuenta en el momento de la evaluación de los pacientes.

## TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento de los brotes de actividad viene determinado tanto por la gravedad de éstos como por la extensión de la CU. El esquema terapéutico general se refleja en la figura 24-1.

Además del tratamiento específico, existen una serie de normas básicas aconsejables ante todo brote de actividad de CU:

1. Realización de coprocultivos, parásitos en heces, exclusión de infección por citomegalovirus (esta última sólo en brotes graves o corticorrefractarios) y determinación de toxina de *Clostridium difficile*, con el objetivo de descartar sobreinfecciones que pueden agravar o propiciar un brote de actividad.



**Figura 24-1.** Esquema terapéutico general. 5-ASA: ácido 5-aminosalicílico.

2. Valoración de la necesidad de nutrición enteral en todos los casos que requieren ingreso hospitalario por enfermedad grave y en los casos que cursan con malnutrición energético-proteica o parenteral en los casos de intolerancia alimentaria (pacientes ingresados).
3. En cualquier brote de actividad, sea cual sea la extensión de la enfermedad, debe añadirse tratamiento tópico con salicilatos y/o esteroides al tratamiento pautado al menos durante los primeros días y hasta el cese de la rectorragia y los síntomas rectales. En estos casos pueden utilizarse preparados de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) en supositorios, espuma o enemas (1-4 g/día), enemas de budesónida (2 mg/12-24 h), espuma de acetato de triamcinolona (1-2 aplicaciones/día), enemas de hidrocortisona (100 mg en 200 cc de agua) en aplicación rectal cada 8-12 h o enemas de beclometasona (1 mg/12-24 h).
4. En aquellos pacientes con CU activa que requieran ingreso hospitalario, dado el riesgo de enfermedad tromboembólica por hipercoagulabilidad, debe realizarse siempre anticoagulación profiláctica. Así mismo, debe valorarse esta posibilidad en algunos casos moderados a graves durante el tratamiento ambulatorio.
5. En caso de recidiva se recomendará el tratamiento que haya demostrado ser eficaz en los brotes previos.

## Brote leve-moderado

### *Proctitis ulcerosa*

El tratamiento de los brotes leves-moderados de proctitis se basa en el uso de salicilatos tópicos, siendo los supositorios mejor tolerados que los enemas. Los corticoides tópicos se reservan en caso de fracaso de los salicilatos tópicos.

### *Colitis ulcerosa distal y extensa*

El tratamiento de los brotes leves o moderados de la CU distal o extensa se aborda por vía sistémica (oral) y tópica (enemas). En cuanto a la administración de enemas, los compuestos de 5-ASA han demostrado una mayor efectividad en inducir la remisión clínica, endoscópica e histológica respecto a los compuestos de esteroides, por lo que los primeros deben constituir el tratamiento de elección. Los estudios efectuados han demostrado que el uso aislado de salicilatos tópicos (1-4 g/día) o salicilatos orales (3 g/día) es inferior a la combinación de ambos (oral y tópico) en cuanto al cese de rectorragia, mejoría clínica y tasa de remisión, tanto en la CU distal como en la extensa. La dosis de 5-ASA oral debe ser  $\geq 3$  g/día para la inducción de la remisión. Una alternativa de eficacia similar es la sulfasalazina administrada a dosis de 2-4 g/día. Sin embargo, dado que la incidencia de efectos adversos es considerablemente menor en los pacientes tratados con 5-ASA que con sulfasalazina, el primero constituye el tratamiento de elección.

Una alternativa a 5-ASA en esta situación clínica es el dipropionato de beclometasona por vía oral que, administrado a dosis de 5mg durante 4 semanas, ha demostrado ser tan eficaz como el 5-ASA oral. En este sentido, parece razonable su consideración para el tratamiento de brotes leves-moderados en pacientes que siguiesen tratamiento de mantenimiento con 5-ASA a dosis superiores a 2 g/día.

Cuando el tratamiento con salicilatos o esteroides sintéticos de acción predominantemente local no consigue inducir la remisión de un brote leve-moderado (evaluado en un

plazo de 2 a 4 semanas), sea cual sea la extensión de la CU, debe iniciarse tratamiento con corticosteroides de acción sistémica. En la mayoría de los pacientes en brote leve o moderado, se pueden utilizar por vía oral a una dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona. La respuesta debe evaluarse en 3-5 días, y en caso de que no se produzca mejoría, se indicará tratar al paciente como si sufriera un brote grave.

### Brote grave

Los brotes de actividad grave obligan al ingreso hospitalario del paciente y deben tratarse con corticosteroides sistémicos por vía intravenosa, a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalente de otro esteroide. La forma de administración (dosis única, perfusión continua, dosis fragmentadas) no está bien establecida, aunque la eficacia no parece ser muy diferente según se administren de forma fraccionada, en bolo o en perfusión continua. Siempre que se inicie tratamiento corticoide (ya sea por vía oral o intravenosa) deben iniciarse suplementos de calcio (1-1,5 g/día) y vitamina D (800 UI/día) como prevención de la pérdida de masa ósea.

284

Además del tratamiento esteroide, debe evaluarse el estado nutricional y valorarse la necesidad de nutrición enteral o parenteral no sólo para tratar la malnutrición sino también para prevenirla. Es imprescindible realizar de forma basal una radiografía simple de abdomen y repetirla en caso de mala evolución o aparición de nuevos síntomas, con el fin de diagnosticar precozmente un probable megacolon tóxico y descartar perforación. En los brotes graves está contraindicada la realización de colonoscopia completa o enema opaco por el riesgo de provocar megacolon o perforación. Sin embargo, la necesidad de corroborar el diagnóstico, de descartar la reactivación cólica de una infección latente por citomegalovirus, (lo que exige una toma de biopsia), y de excluir otras enfermedades infecciosas, aconseja la realización de una rectosigmoidoscopia sin preparación y con escasa insuflación. La prudencia del endoscopista es esencial en esta situación clínica. La respuesta al tratamiento esteroide debe valorarse diariamente; en caso de respuesta favorable (disminución del índice de actividad), debe procederse a la administración del tratamiento por vía oral e iniciar pauta descendente. Se recomienda retirar los corticoides de forma progresiva, por ejemplo disminuyendo 10 mg por semana hasta alcanzar dosis de 20 mg, a partir de la cual se reducirán 5 mg por semana hasta su retirada total. En caso de intolerancia o contraindicación para esteroides, existen en la actualidad dos alternativas terapéuticas; la monoterapia con ciclosporina a dosis de 2-4 mg/kg/día i.v. o la administración de infliximab (anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$ ) a dosis de 5mg/kg i.v. y administrado en 3 dosis (basal, 2 y 6 semanas).

### Corticorrefractoriedad

Aunque su definición ha sido muy heterogénea, se debería considerar ante la falta de respuesta (sin mejoría de los índices de actividad) tras 3-7 días de tratamiento intravenoso con dosis plenas (1 mg/kg/día de prednisona). La corticorrefractoriedad aparece aproximadamente en el 20-60% de los pacientes con CU que requieren esteroides sistémicos. Para mejorar la respuesta al tratamiento e iniciar tratamientos de rescate sin demoras innecesarias se han evaluado diversos factores predictivos de fracaso al tratamiento esteroide. Entre estos factores destacan la persistencia al tercer día de tratamiento de valores de proteína C reactiva superiores a 45 mg/l o más de 8 deposiciones diarias.

En estos pacientes se dispone de tres alternativas de tratamiento.

## Ciclosporina A

La ciclosporina A (CyA) a dosis de 2-4 mg/kg i.v. de peso/día ha demostrado ser eficaz en la inducción de la remisión clínica, evitando la colectomía aproximadamente en el 60% de los pacientes tratados. La CyA debe administrarse siempre en envase de cristal, ya sea en bomba de perfusión continua o de forma fragmentada repartida en 2 dosis diarias. Sus efectos adversos más frecuentes son alteración de la función renal, hipertensión arterial, temblor y convulsiones; por ello es imprescindible efectuar un control estricto de las cifras de presión arterial, control analítico de la función renal cada 2-3 días y determinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco cada 2-3 días (efectuando la extracción antes de administrar el fármaco), ajustando las dosis al rango terapéutico según las concentraciones plasmáticas o ante la aparición de deterioro de la función renal. El tratamiento debe prolongarse un mínimo de 7 días y durante éste deben mantenerse las dosis previas de esteroides intravenosos.

## Infliximab

A dosis de 5 mg/kg i.v. ha demostrado evitar la colectomía en dos tercios de los pacientes tratados. Su administración no requiere monitorización específica salvo el seguimiento clínico habitual para evaluar la respuesta al tratamiento. Con el fin de disminuir el riesgo de inmunogenicidad es recomendable el inicio concomitante de tratamiento inmunomodulador con tiopurinas o metotrexato, desconociéndose en la actualidad si esto aumenta, además, la eficacia terapéutica en este escenario clínico. Dado el riesgo de infecciones oportunistas es imprescindible disponer del estado de infección por VHB (HBsAg, HBcAc) y descartar tuberculosis activa o latente y/o contactos recientes (anamnesis dirigida, radiografía de tórax, test de tuberculina y/o test de producción de interferón gamma) antes de iniciar el tratamiento.

## Colectomía

Debe considerarse y evaluarse juntamente con el paciente, en especial en caso de CU extensa de larga evolución (mayor riesgo de displasia), pacientes muy graves o megacolon (menor probabilidad de respuesta) o pacientes no candidatos a tratamiento inmunosupresor a largo plazo (no desear controles periódicos, mala adherencia al tratamiento, etc.).

En la actualidad no se dispone de estudios comparativos entre CyA e infliximab y los estudios que han intentado identificar factores predictivos de respuesta para estos fármacos han coincidido en apuntar que aquellos pacientes más graves son los que menor probabilidad de respuesta presentan tanto a ciclosporina como a infliximab. Por tanto, la elección de uno u otro debe obedecer a la existencia o no de contraindicaciones (incluido el no disponer de una evaluación correcta de tuberculosis latente), la respuesta previa en otros brotes, la experiencia del facultativo o la disponibilidad del fármaco o de monitorización adecuada. La administración secuencial de estos fármacos (especialmente infliximab tras fracaso o recidiva precoz con ciclosporina) se asocia a un elevado riesgo de infecciones oportunistas, por lo que su empleo sistemático no está recomendado y sólo podría plantearse en casos individualizados.

## Corticodependencia

Se define por la imposibilidad de reducir la dosis de prednisona a  $\leq 10$  mg/día tras 3 meses de iniciado el tratamiento o por la recidiva clínica en los 3 meses siguientes a su retirada. Este fenómeno se estima que afecta a un 20-25% de los pacientes que responden

total o parcialmente a una pauta estándar de esteroides sistémicos. La administración continua o reiterada de esteroides debe evitarse, ya que conlleva la aparición de efectos deletéreos de forma constante. La única alternativa, además de la cirugía, que se ha mostrado eficaz es la administración de azatioprina (AZA) oral, a dosis de 2-2,5 mg/kg/día, o de su metabolito mercaptopurina (MP), a dosis de 1-1,5 mg/kg/día, logrando la retirada de los esteroides en alrededor del 65% de los pacientes tratados. Es importante tener en cuenta que el efecto terapéutico del fármaco es lento y se aconseja mantener el tratamiento un mínimo de 3-6 meses antes de considerar su fracaso terapéutico. Sus efectos adversos más frecuentes son la pancreatitis aguda y la intolerancia digestiva (mecanismo alérgico) y la mielosupresión y la hepatitis tóxica (mecanismo dependiente de la dosis o por hipersensibilidad). Si se dispone de la determinación de la actividad enzimática de la tiopurina metiltransferasa, puede iniciarse el tratamiento a dosis plenas si ésta es superior a 5 U/ml RBC, quedando contraindicado el tratamiento cuando sea inferior a este valor (riesgo elevado de mielosupresión). En caso de no disponer de esta determinación, es aconsejable iniciar el tratamiento con 50 mg/día de AZA e incrementarlo 50 mg por semana hasta alcanzar dosis plenas previo control del hemograma (con fórmula leucocitaria). Este tratamiento exige, posteriormente, una monitorización periódica.

Si bien no se dispone de estudios controlados específicamente diseñados para ello, análisis post hoc, estudios en enfermedad de Crohn y datos procedentes de la práctica clínica sugieren que infliximab es eficaz para la obtención de remisión clínica libre de esteroides y constituye una alternativa a las tiopurinas en la situación de corticodependencia en la CU. En caso de fracaso o intolerancia a tiopurinas también puede plantearse el tratamiento con leuco o granuloféresis antes de indicar proctocolectomía.

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Una vez inducida la remisión clínica mediante salicilatos o esteroides, es aconsejable seguir tratamiento de mantenimiento de la remisión. Su objetivo es mantener la remisión clínica y endoscópica, y prevenir la aparición de nuevos brotes y complicaciones. Los esteroides no han demostrado ser eficaces en esta indicación, por lo que únicamente se pueden administrar salicilatos (mesalazina o sulfasalazina) o tiopurinas (AZA o MP) o infliximab en los casos que han requerido su administración para inducir la remisión. En los casos de CU extensa, puede administrarse mesalazina en una dosis de al menos 2 g/día, o sulfasalazina (2 g/día), presentado ambas una eficacia similar. En pacientes con CU distal puede optarse por el tratamiento oral mencionado o por tratamiento tópico (supositorios de mesalazina: 500/1.000 mg/día en los casos de proctitis, o enemas de mesalazina: 1-4 g/día en la CU izquierda).

En los casos de corticodependencia o en pacientes con intolerancia a 5-ASA, una vez se ha conseguido la retirada de los esteroides, debe seguirse con las mismas dosis de AZA/MP. Se recomienda efectuar controles de hemograma con recuento leucocitario y función hepática cada 3 meses aproximadamente mientras se prolongue el tratamiento inmunosupresor.

En los casos de corticorrefractariedad en los que se haya inducido la remisión con CyA, debe procederse a pauta descendente de corticosteroides e introducción de AZA ya sea de forma inmediata tras la retirada de CyA intravenosa o durante los 3 meses posteriores a la retirada de CyA intravenosa siempre que se cambie a CyA en forma de microemulsión oral (dosis inicial de 5 mg/kg/día, repartida en 2 dosis). Los datos disponibles justifican tanto la continuación de CyA oral como "puente" para la introducción de AZA, como la introducción de AZA sin CyA oral. En los casos en que se introduzca CyA oral, ésta no

deberá prolongarse más de 6 meses y deben monitorizarse las concentraciones del fármaco y la función renal cada 15-30 días. Cuando el paciente se halle bajo pauta triple de inmunosupresión (AZA, CyA o infliximab y esteroides) es aconsejable la profilaxis de infección por *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol. Tras la retirada de esteroides y CyA oral, el paciente deberá seguir con AZA. La duración del tratamiento con AZA (ya sea como tratamiento de la corticodependencia, ya sea como mantenimiento de la remisión con CyA) no está establecida, aunque a la luz de los datos disponibles, debería mantenerse de forma indefinida.

Infliximab ha demostrado ser eficaz en el mantenimiento de la remisión inducida por el propio fármaco, utilizado en forma de infusión intravenosa a razón de 5 mg/kg cada 8 semanas. No se requiere de monitorización biológica específica para este fármaco, si bien es aconsejable la evaluación clínica periódica de estos pacientes. Para minimizar el riesgo de inmunogenicidad del fármaco (que puede propiciar la pérdida secundaria de respuesta) se aconseja utilizar de forma simultánea un inmunomodulador (tiopurinas o metotrexato) por un período no inferior a 6 meses; otra medida que ha demostrado reducir el desarrollo de niveles elevados de anticuerpos antiinfliximab es la administración de 200 mg i.v. de hidrocortisona antes de cada infusión. En la actualidad no se dispone de datos que permitan aconsejar un tiempo mínimo o máximo de tratamiento con infliximab en la CU.

287

## TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

### Gestación

De forma general, la CU no tiene efecto alguno sobre la fertilidad ni sobre la evolución del embarazo. Por otra parte, la gestación no afecta a la evolución de la CU. Sin embargo, la evolución de la CU y la gestación se correlacionan con la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción, de forma que la existencia de brote de actividad en este momento se ha asociado a un mayor riesgo de aborto y a una peor respuesta al tratamiento médico de la CU.

Sulfasalazina y mesalazina pueden utilizarse de forma segura durante la gestación. La sulfasalazina interfiere en la absorción de folatos (de gran importancia en la formación del tubo neural del feto), por lo que es recomendable administrar 2 mg/día de ácido fólico durante la gestación cuando se prescriba este fármaco. Existen dudas acerca de la nefrotoxicidad fetal por parte de la mesalazina, por lo que es recomendable no exceder los 2 g/día durante el embarazo. No se aconseja el uso de salicilatos durante la lactancia, excepto que sea claramente necesario, ya que se detectan niveles de N-acetil-5ASA en la leche materna.

Los esteroides no han mostrado efectos deletéreos sobre el embarazo o el feto humanos, por lo que pueden utilizarse con seguridad, aunque inicialmente se ha demostrado su teratogenicidad en animales.

Las tiopurinas han demostrado su teratogenia en algunos animales (a dosis considerablemente superiores a las utilizadas en las enfermedades inflamatorias intestinales), pero no en humanos. Si la indicación del fármaco ha sido correcta no hay ninguna razón para suspenderlo durante el embarazo. Las tiopurinas han sido clásicamente desaconsejadas en caso de lactancia materna, aunque recientes observaciones relativizan el riesgo de efectos en el lactante.

La CyA no ha demostrado tener efectos teratogénicos en animales ni en humanos; sin embargo, alrededor del 50% de los recién nacidos de madres bajo tratamiento son prematuros o presentan bajo peso al nacer. Por otra parte, la CyA pasa en concentraciones importantes a la leche materna, por lo que está claramente contraindicada durante la lactancia.

## Edad pediátrica

El tratamiento de la CU en edad pediátrica no difiere del tratamiento del adulto. Únicamente debe tenerse en cuenta el efecto del uso prolongado de corticosteroides y de la desnutrición sobre el crecimiento, por lo que es de gran trascendencia prevenirlos. Esto puede significar en algunas situaciones la indicación de AZA, infliximab o colectomía de forma más precoz que en el adulto, especialmente cuando la CU se asocia a retraso del crecimiento. El ciprofloxacino está contraindicado en la edad pediátrica.

## INDICACIONES QUIRÚRGICAS

- Brote agudo grave sin respuesta al tratamiento médico.
- Megacolon tóxico refractario al tratamiento médico.
- Brote de actividad persistente o corticodependiente sin respuesta a tratamiento inmunosupresor.
- Hemorragia masiva.
- Perforación cólica.
- Estenosis cólica oclusiva.
- Aparición de neoplasia de colon, displasia de alto grado o de lesión-masa macroscópica asociada a displasia (DALM).
- Retraso del crecimiento en niños.

La técnica quirúrgica a utilizar cuando esté indicada es la proctocolectomía total, independientemente de la extensión de la CU. La proctocolectomía puede realizarse en uno o más tiempos, en función de la indicación y estado del paciente, y complementarse con una reconstrucción mediante reservorio ileoanal o ileostomía terminal.

## SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER COLORRECTAL

Aunque está claramente establecido que en la CU el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR) se encuentra aumentado, la magnitud de este riesgo no se ha definido con detalle. El riesgo acumulado de CCR en pacientes con pancolitis se estima entre el 8,7% (IC 95%: 6,4-10,9) a los 30 años en la colitis distal y el 12,7% (IC 95%: 6-19,3) en la pancolitis (en la población general, la prevalencia vital de CCR es entre el 5 y el 6%). Este riesgo se ve incrementado respecto a la población general a partir de los 8 años de evolución de la CU y también en función de la extensión de ésta, siendo máximo en la pancolitis y normal, respecto a la población general, en la proctitis. Probablemente existen otros factores que influyen en el riesgo de CCR además de la duración y extensión de la enfermedad, como son el antecedente familiar de CCR o la asociación de CU a colangitis esclerosante primaria. Recientemente, se ha sugerido que la administración crónica de aminosalicilatos ejerce un efecto de quimiopreención del desarrollo de displasia y CCR en la CU; sin embargo, se desconoce por el momento si el uso de inmunosupresores ejerce algún papel sobre este riesgo.

La revisión de las estrategias de prevención de la neoplasia de colon en la CU mediante colonoscopia no demuestra que el seguimiento endoscópico aumente la supervivencia pero sí que la detección es más precoz y en estadios menos avanzados, lo que sugiere que esta práctica puede ser aceptablemente coste-efectiva. Por otra parte, el método de cribado de displasia en la CU tampoco queda bien establecido, puesto que los resultados más recien-

tes utilizando biopsias dirigidas mediante cromoendoscopia parecen ser mejores que los obtenidos con colonoscopia y biopsias seriadas convencionales. Por todo ello, se recomienda seguir estrategias de vigilancia encaminadas a la detección de focos de displasia o de CCR en estadios precoces, siendo aconsejable la utilización de los criterios expuestos en la guía de práctica clínica de la Asociación Española de Gastroenterología y los de la European Crohn's and Colitis Organization:

1. En pacientes con colitis extensa, colonoscopia cada 2 años a partir de los 8-10 años del diagnóstico y cada año a partir de los 20 años del diagnóstico.
2. En pacientes con colitis izquierda, el mismo programa pero iniciándose a partir de los 15 años del diagnóstico.
3. No realizar los controles endoscópicos durante brotes de actividad (bajo valor para diagnóstico de displasia).
4. En pacientes con colangitis esclerosante, independientemente de la extensión de la colitis, deberá realizarse colonoscopia anual, incluso después de practicarse trasplante hepático.

289

Dado que la existencia de displasia de alto grado o DALM implica un elevado riesgo de CCR sincrónico, es recomendable:

1. Colectomía en caso de CCR, displasia de alto grado o DALM con displasia de alto o bajo grado.
2. Repetir control endoscópico a los 3-6 meses en caso de displasia de bajo grado sin DALM, e indicar colectomía si se repite en 3 controles consecutivos.

#### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Fármaco	Indicación	EC	GR
Aminosalicilatos (mesalazina, sulfasalazina) orales o tópicos	Inducción remisión brote leve-moderado	1a	A
	Mantenimiento remisión	1a	A
Corticoides sistémicos	Inducción remisión brote grave	1c	A
Esteroides tópicos	Inducción remisión brote leve-moderado (colitis ulcerosa distal)	1a	A
Ciclosporina A intravenosa	Inducción remisión brote grave	1a	A
	Inducción remisión brote corticorrefractario	1b	A
Azatioprina/mercaptopurina	Mantenimiento remisión tras ciclosporina A	2a	B
	Corticoddependencia	1b	A
Infliximab	Inducción brote moderado-grave	1a	A
	Inducción brote corticorrefractario	1b	A
	Corticoddependencia	2b	B
	Mantenimiento remisión inducida por infliximab	1a	A
Leucoaféresis	Corticoddependencia	2a	B

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:47-53.
- Ayre K, Warren BF, Jeffery K, Travis SPL. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review. *JCC*. 2009;3:141-8.
- Casellas F, Alcalá MJ, Prieto L, Armengol JR, Malagelada JR. Assessment of the influence of disease activity on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease using a short questionnaire. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:457-61.
- Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1263-76.
- Collins PD, Mpfu C, Watson AJ, Rhodes JM. Estrategias para la detección de cáncer y displasia de colon en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
- D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:1323-9.
- Domènech E, Garcia-Planella, Bernal I, et al. Azathioprine without oral cyclosporine in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Aliment Pharm Ther*. 2002;16:2061-5.
- Domènech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, et al. Granulocyteapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: A prospective, open, pilot study. *Aliment Pharm Ther*. 2004;20:1347-52.
- Faubion WA Jr, Loftus EW Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. *Guía de práctica clínica. Prevención del cáncer colorrectal*. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009.
- Gisbert JP Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:881-95.
- Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 ;30:126-37.
- Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
- Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: A user's guide. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1424-8.
- Papi C, Aratari A, Moretti A, et al. Oral Beclomethasone Dipropionate as an Alternative to Systemic Steroids in Mild to Moderate Ulcerative Colitis Not Responding to Aminosalicylates. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2002-7. Epub 2009 sep 5.
- Rubin DT, Cruz-Correa MR, Gasche C, et al, 5-ASA in Colorectal Cancer Prevention Meeting Group. Colorectal cancer prevention in inflammatory bowel disease and the role of 5-aminosalicylic acid: a clinical review and update. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:265-74.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
- Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Ciclosporina A para la inducción de remisión en la colitis ulcerosa grave (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
- Silverberg MS, 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:5-36.
- Sutherland L, MacDonald JK. Ácido 5-aminosalicílico oral para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
- Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
- Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *JCC*. 2008;2:24-62.

**PUNTOS DE INCERTIDUMBRE**

- Debería precisarse si los inmunomoduladores tiopurínicos tienen el mismo efecto anti-carcinogénico que los aminosalicilatos.
- Debería dilucidarse cuál es la duración óptima del tratamiento con tiopurínicos, tratamiento combinado (infliximab + tiopurínicos) e infliximab.
- Se debe precisar si se mantienen los aminosalicilatos cuando se inicia tratamiento con corticoides sistémicos.



# Enfermedad de Crohn

P. Nos Mateu y J. Clofent Vilaplana

## DEFINICIÓN

293

La enfermedad de Crohn (EC) es una inflamación crónica transmural de etiología desconocida. Puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo y asociarse a manifestaciones sistémicas y extraintestinales. Su carácter transmural y su tendencia a la fibrosis explica el desarrollo frecuente de fístulas y estenosis. En el curso natural de la enfermedad alternan frecuentemente brotes de actividad inflamatoria con períodos de remisión y existe una elevada tendencia a la recurrencia tras la resección quirúrgica de los tramos afectados. Cada vez se están esclareciendo más aspectos de su patogenia; se considera probable la implicación de factores desencadenantes ambientales de naturaleza aún no determinada (tabaco, infecciones, componentes de la dieta, etc.). Así, en pacientes genéticamente predisuestos, en la mucosa intestinal se iniciaría y perpetuaría una compleja respuesta inmunitaria, exagerada e incontrolada, mediada fundamentalmente por linfocitos T contra antígenos luminales, incluida la propia microflora bacteriana entérica.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea, aunque también pueden presentarse rectorragia, pérdida de peso con déficit nutricional, fiebre, dolores articulares y afectación anal, entre otros. El diagnóstico de EC no es sencillo, puesto que no existe una prueba o determinación que suponga un patrón oro. En el último consenso de la European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), se destaca que el diagnóstico de enfermedad se establece con una combinación no estrictamente definida de datos clínicos, endoscópicos, radiológicos, histológicos y de hallazgos en pieza quirúrgica.

Tras la sospecha de EC, la realización de una ileocolonoscopía con toma de biopsias es el proceder de elección y para un correcto diagnóstico de la enfermedad se deben tomar al menos 2 biopsias de 5 áreas (recto, colon descendente, colon transverso, colon ascendente e íleon). Con independencia del resultado de la ileocolonoscopía, es necesario realizar el estudio completo del intestino delgado, habitualmente mediante tránsito intestinal baritado. Además, ante sospecha formal de EC que no ha podido ser demostrada con métodos estándar está indicada la realización de cápsula endoscópica o enterografía por resonancia magnética o tomografía computarizada (TC). Para la confirmación diagnóstica de la EC siguen siendo válida la utilización de los denominados criterios de Lennard-Jones (tabla 25-1).

Tabla 25-1 Criterios de Lennard-Jones

	Clinica o endoscopia	Radiología	Biopsia	Muestra quirúrgica
Lesión digestiva alta	+	+	+	+
Lesión anal	+		+	+
Distribución segmentaria	+	+	+	+
Lesión transmural				
Fisura		+		+
Absceso	+	+		+
Fístula	+	+		+
Estenosis	+	+		+
Hallazgos histológicos				
Úlcera			+	+
Agregados linfoides			+	+
Granulomas			+	+

Se considera "enfermedad de Crohn definida" cuando concurre la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, existencia de 3 criterios. Se define la enfermedad como "probable" con 2 criterios en ausencia de granulomas.

## CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La clasificación fenotípica actualmente utilizada es la Clasificación de Montreal (tabla 25-2), versión modificada de la de Viena y que tiene en cuenta 3 categorías: edad al diagnóstico (A), localización (L) y patrón evolutivo (B). Las diferencias sustanciales con respecto a la anterior es que se añade el grupo A1, separando los pacientes con inicio antes de los 16 años. Además, se introduce el modificador de tracto digestivo superior (L4), que puede añadirse a las demás localizaciones, y no se incluye la forma perianal en la enfermedad fistulizante sino que se la considera un modificador de cualquiera de los otros subtipos. Esta clasificación es la recomendada por la Organización Mundial de Gastroenterología. Estas tres categorías no son necesariamente independientes y, además, el patrón evolutivo no es estable en el tiempo. Así, a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayor probabilidad de que un patrón inflamatorio evolucione a un patrón estenosante y/o fistulizante. A cualquiera de las anteriores categorías se le añade la letra "p" si además se asocia enfermedad perianal.

## CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD CLÍNICA Y MORFOLÓGICA

Se han diseñado múltiples índices con el objetivo de cuantificar la actividad inflamatoria, especialmente, desde el punto de vista clínico. El más utilizado en los ensayos clínicos es el Crohn's Disease Activity Index (CDAI), que incluye 8 variables, siete de ellas clínicas, y sólo un parámetro analítico (tabla 25-3). Aunque suponga el patrón oro para cuantificar la actividad en los ensayos clínicos, es difícil de aplicar en la práctica diaria. Desde el punto de vista clínico, y siguiendo las recomendaciones de la ECCO, se considera brote leve cuando el paciente tolera la alimentación oral y no presenta signos de deshidratación,

Tabla 25-2 Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn

Edad al diagnóstico	Localización	Patrón evolutivo
A1: ≤ 16 años	L1: ileal	B1: no obstructivo-no fistulizante (inflamatorio)
A2: 17-40 años	L2: cólica	B2: obstructivo (fibroestenotante)
A3: > 40 años	L3: ileocólica	B3: fistulizante
	L4: gastrointestinal alta (se añade a cualquiera de las anteriores si está presente)	Añadir "p" a cualquiera de las anteriores si existe participación perianal

Tabla 25-3 Cálculo del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (Crohn's Disease Activity Index [CDAI])

	Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma × factor	Subtotal
1. Número de heces líquidas o muy blandas		-	-	-	-	-	-	-	× 2 =	
2. Dolor abdominal (no = 0, leve = 1, moderado = 2, grave = 3)		-	-	-	-	-	-	-	× 5 =	
3. Estado general (bueno = 0, regular = 1, malo = 2, muy malo = 3, terrible = 4)		-	-	-	-	-	-	-	× 7 =	
4. Número de las siguientes 6 manifestaciones clínicas Artritis/artralgia Iritis/uveítis Eritema nudoso/pioderma/aftas Fisura anal/fístula/absceso Otras fístulas Fiebre > 38,5 °C en la última semana									× 20 =	
5. Toma de antidiarreicos (no = 0, sí = 1)									× 30 =	
6. Masa abdominal (no = 0, dudosa = 2, sí = 5)									× 10 =	
7. Hematocrito (47%: hematocrito actual en varones) (43%: hematocrito actual en mujeres)									× 6 =	
8. Peso corporal = ? Peso estándar = ? Porcentaje por debajo del peso estándar									× 1 =	

Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente durante los 7 días previos a la consulta.

Para la inclusión en ensayos clínicos, se consideran "activos" los pacientes con CDAI ≥ 220.

Se considera remisión un CDAI < 150 y se considera respuesta una disminución en el CDAI ≥ 100 puntos.

Se considera recidiva un CDAI > 150 con un incremento de 100 puntos respecto al valor basal.

fiebre, sensibilidad abdominal o presencia de masa dolorosa en la exploración y ni síntomas o signos de obstrucción. Si existe pérdida de peso es inferior al 10% (equivale a un CDAI de 150 a 220). El brote moderado se presenta con dolor a la palpación abdominal, febrícula, anemia o pérdida de peso > 10% (equivale a un CDAI de 220 a 450). En el brote grave el paciente precisa hospitalización por caquexia, fiebre, vómitos, obstrucción intestinal, peritonismo o absceso intrabdominal (equivale a un CDAI > 450).

Como complemento a la valoración clínica, puede ser útil la determinación de ciertos parámetros analíticos (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva [PCR], fibrinógeno). La PCR es el que mejor correlación presenta con la actividad inflamatoria, está habitualmente normal en los brotes leves, en el límite alto de la normalidad en los moderados y francamente elevada en los brotes graves. Actualmente existe la tendencia a incluir como activos en los ensayos clínicos a los pacientes con CDAI > 220 y PCR > 10 mg/l. Entre los marcadores de actividad que pueden ser determinados en heces destaca la calprotectina, especialmente con buena correlación con las lesiones en las localizaciones cólicas. Este marcador ha sido utilizado, especialmente en población pediátrica, para distinguir enfermedad funcional de lesiones inflamatorias.

La curación mucosa es un parámetro más objetivo que la remisión clínica para evaluar la actividad inflamatoria y se asocia con mejor pronóstico a largo plazo pues disminuye el riesgo de cirugía y hospitalizaciones. No existe consenso en la actualidad para definir el término curación mucosa y puede entenderse como tal la ausencia de lesiones o la presencia de lesiones mínimas no relevantes. En la práctica clínica la monitorización endoscópica, excepto para el control posquirúrgico, debería utilizarse en pacientes asintomáticos sólo cuando los marcadores biológicos (PCR o calprotectina) sugieren progresión de la enfermedad.

## TRATAMIENTO

La EC es un proceso crónico e incurable; sin embargo, la historia natural y el pronóstico se encuentran modificados por las diferentes opciones de tratamiento médico y quirúrgico que pueden ofertarse actualmente. El objetivo primordial del tratamiento consiste en conseguir y mantener la remisión completa de la enfermedad y en evitar y tratar las complicaciones. Se tendrá en cuenta conseguirlo con el menor número de efectos secundarios posible y la mejor calidad de vida para el paciente. La heterogeneidad clínica de la EC va a requerir un tratamiento individualizado que depende de múltiples factores entre los que destacan la localización, la gravedad, el patrón evolutivo, la respuesta previa al tratamiento y la presencia de complicaciones. Determinados factores clínicos al comienzo de la enfermedad (edad joven al diagnóstico, localización ileocólica, necesidad de corticoides y enfermedad perianal) traducen un peor pronóstico y su presencia debe tenerse en cuenta en la decisión terapéutica.

### Tabaco

El tabaco aumenta la probabilidad de desarrollo de EC. Además, influye de manera desfavorable en la respuesta terapéutica del brote activo de la enfermedad, en la probabilidad de mantener la remisión y en la recurrencia tras la cirugía. La primera medida que hay que adoptar en el tratamiento es la recomendación de dejar de fumar. Se debe ofrecer a los pacientes todos los recursos disponibles para conseguir y mantener en el tiempo este objetivo: información, apoyo psicológico y programas específicos activos.

## Fármacos utilizados

### Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos han sido uno de los grupos farmacológicos más ampliamente prescritos en la EC. Sulfasalazina podría tener alguna utilidad a dosis altas (3 a 6 g/día) en la inducción de la remisión en la EC leve de colon; sin embargo, su uso se encuentra limitado por la alta frecuencia de efectos adversos. En la actualidad existe un intenso debate sobre la eficacia real de mesalazina en la inducción de la remisión, ya que los resultados en los estudios realizados son contradictorios; podría tener una cierta eficacia a dosis altas ( $\geq 4$  g/día) en el brote leve de localización ileocólica. Los aminosalicilatos no han mostrado beneficio frente a placebo en el mantenimiento de la remisión inducida farmacológicamente. En los casos de EC cólica distal leve puede ser utilizada mesalazina tópica.

### Corticoides

En general, el tratamiento de primera línea de la enfermedad activa son los corticoides sistémicos. En la EC ileal o ileocecal, los corticoides de acción local (budesónida) a la dosis de 9 mg/día son los preferibles en las formas leves; los brotes moderados pueden ser tratados con esta misma pauta o con corticoides sistémicos (orales) dependiendo de las condiciones clínicas. La dosis utilizada es de 0,75 mg/kg/día de prednisolona o 1 mg/kg/día de prednisona. Dosis superiores no parecen ofrecer ventajas terapéuticas, y sí incrementan sustancialmente la toxicidad. El brote grave implica habitualmente ingreso hospitalario para la administración intravenosa del tratamiento a las mismas dosis que en los brotes moderados. No existe consenso sobre la pauta de reducción progresiva de la dosis. En general, la dosis inicial se mantiene hasta la remisión clínica y después se reduce del orden de 5-10 mg semanales hasta llegar a 20 mg/día. A partir de esta dosis, se disminuye en 2,5-5 mg cada semana hasta su retirada. Se administra la dosis oral completa por la mañana; aunque si con ello no se controlan los síntomas nocturnos, pueden prescribirse 2 tomas.

El porcentaje aproximado de pacientes que responden a los corticoides es aproximadamente del 70%. Los pacientes cuya enfermedad se mantiene en actividad a pesar de dosis plenas de corticoides se consideran corticorrefractarios. Antes de dictaminar si un brote es refractario y, sobre todo, si va a indicarse tratamiento inmunosupresor, deben excluirse posibles causas que justifiquen la ausencia de respuesta a corticoides, especialmente la presencia de un absceso intrabdominal o de una sobreinfección concomitante.

Una significativa proporción de pacientes que sí responde a los corticoides desarrolla con posterioridad una corticodependencia. Este concepto implica la recidiva precoz tras la suspensión del tratamiento o durante la fase de disminución progresiva de la dosis, de forma que no se consiga su retirada prolongada.

Las situaciones de corticorrefractoriedad y corticodependencia son indicación de tratamiento biológico, inmunosupresor y/o quirúrgico.

Uno de los principales inconvenientes de los corticoides es la aparición de efectos secundarios, entre los que destacan los efectos estéticos (cara de luna llena, acné, etc.), la hipertensión, la hiperglucemia y la pérdida de masa ósea. Los corticoides con acción preferentemente local o tópica (budesónida) tienen menores efectos secundarios. Los corticoides no han mostrado eficacia en el mantenimiento de la remisión. Ante el uso de corticoides (incluida la budesónida) debe vigilarse el posible desarrollo de osteoporosis. En una reciente revisión sistemática se aconseja el tratamiento simultáneo con calcio (1.000-1.200 mg/día) y vitamina D (400-800 mg/día) a todos los pacientes que reciban tratamiento.

En la enfermedad con afectación distal, pueden administrarse corticoides tópicos (budesónida, beclometasona, triamcinolona) por vía rectal.

### *Inmunomoduladores*

La historia natural de la enfermedad tiende de forma casi universal a la recidiva. Los inmunomoduladores tiopurínicos (azatioprina y mercaptopurina) son fármacos que han demostrado su eficacia sobradamente en el tratamiento de la EC y son ampliamente utilizados como tratamiento de mantenimiento. Su inicio de acción lento los hace inadecuados como único tratamiento para la enfermedad activa. Las clásicas indicaciones para el uso de inmunomoduladores incluían, en general, la enfermedad de más difícil control: la corticodpendencia, los efectos adversos de los corticoides, el inicio precoz, la enfermedad perianal asociada o la enfermedad extensa. Cada vez más se propugna su introducción precoz como medicación adyuvante junto con los tratamientos útiles en la inducción: corticoides y agentes anti-TNF, para conseguir el ahorro de éstos y el mantenimiento de la remisión. Así, su empleo muy temprano es una opción a considerar en los pacientes con criterios de riesgo de EC discapacitante (enfermedad grave, extensa y de inicio en edad joven).

298

En los pacientes en tratamiento inmunosupresor que presentan una recidiva es apropiado evaluar la adherencia a éste y su optimización antes de considerar el fracaso terapéutico. El objetivo terapéutico de la EC es mantener la remisión completa libre de esteroides y para ello una gran proporción de pacientes van a necesitar tratamiento inmunosupresor, que debe indicarse para conseguir este objetivo. En los pacientes con enfermedad muy localizada la cirugía debe considerarse siempre como una posible alternativa.

La elección de la medicación para la prevención de la recidiva tras la remisión inducida por fármacos debe tener en cuenta el curso previo de la enfermedad, su extensión y la respuesta y la tolerancia a los tratamientos previos. Los pacientes deben también participar en la toma de decisiones. Como tratamiento de mantenimiento se deben considerar especialmente los inmunomoduladores y los fármacos anti-TNF, en monoterapia o de forma combinada. El tratamiento de mantenimiento con inmunomoduladores, en general, debe mantenerse indefinidamente. Sólo en determinadas circunstancias de remisión profunda (clínica, biológica e incluso morfológica) y mantenida en el tiempo puede considerarse su retirada. De igual forma, en las situaciones de inactividad prolongada (2 años) en pacientes bajo tratamiento combinado (inmunomodulador y anti-TNF), se debe considerar la retirada de uno de ellos para disminuir los posibles efectos secundarios, especialmente la posibilidad de desarrollo de infecciones oportunistas y un mayor riesgo de linfomas.

Las dosis de azatioprina utilizada deber ser de 2,5 mg/kg/día y de mercaptopurina de 1,5 mg/kg/día. Aun en ausencia de estudios comparativos directos, como azatioprina es metabolizada a mercaptopurina, se consideran similares en su eficacia a las dosis indicadas. En aproximadamente la cuarta parte de los pacientes el fármaco no va a ser tolerado, bien por reacciones de hipersensibilidad (hepatotoxicidad, pancreatitis, fiebre, exantema, mialgias) que acontecen entre el 1-5% de los casos, bien por toxicidad gastrointestinal (náuseas, epigastralgia, etc.). Esta última es frecuente, aunque puede minimizarse con la introducción de dosis progresivas y puede mejorar en un 50% de los casos con el cambio de azatioprina por mercaptopurina. Existe un mínimo riesgo de aplasia medular (0,3%) y un riesgo más elevado de toxicidad medular leve (leucopenia y macrocitosis como más frecuentes). La determinación de tiopurina metiltransferasa (TPMT), enzima implicada en el metabolismo de azatioprina, podría detectar a un cierto grupo de pacientes que pueden desarrollar esta toxicidad, con lo que puede ser útil su determinación para prevenirla; la

última guía ECCO no hace este uso obligado sino aconsejable. La monitorización del tratamiento (hemograma, perfil hepático) debe ser más estrecha al inicio y dependiendo de la dosis inicial podría recomendarse cada 1-2 semanas. En el mantenimiento deben realizarse controles hematológicos cada 3-4 meses. El fármaco no debe retirarse durante el embarazo. Los pacientes tratados con azatioprina o mercaptopurina que recidivan deben ser reevaluados para considerar administrar metrotexato o anti-TNF.

Metrotexato es un antimetabolito que se ha utilizado especialmente como segundo inmunosupresor, reservando su uso para las situaciones con refractariedad o con intolerancia a los tiopurínicos. Debe administrarse a la dosis de 25 mg i.m. semanales en la inducción de la remisión y de 15 mg semanales en el mantenimiento de los pacientes en los que se ha mostrado eficaz en la inducción. Es abortivo y teratógeno por lesión en células germinales, por ello no debe administrarse en los pacientes (varones y mujeres) que deseen embarazo. Las evidencias que avalan el uso de otros inmunomoduladores (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato o ciclofosfamida) en la EC son mucho más limitadas.

299

### Anti-TNF

Los dos anticuerpos monoclonales IgG1 anti-TNF aprobados en Europa para su uso en la EC son infliximab y adalimumab. Infliximab tiene aprobado su uso en población pediátrica. Certolizumab, fragmento Fab de anti-TNF pegilado, está aprobado en Estados Unidos. Todos estos fármacos tienen una eficacia y un perfil de seguridad que puede considerarse similar; la elección depende de situaciones tales como preferencia del paciente, disponibilidad y coste. Existe evidencia sobrada sobre su eficacia en la inducción de la remisión y en su mantenimiento en la enfermedad inflamatoria luminal. Deben ser utilizados con precaución ante síntomas suboclusivos; en ausencia de actividad expresada por marcadores biológicos o cuantificada por técnicas de imagen, el paciente con síntomas oclusivos debe considerarse candidato a la resección quirúrgica. En general, los fármacos anti-TNF deben tenerse en cuenta cuando la enfermedad activa no se controla con corticoides de forma rápida y cuando el mantenimiento no se consigue con inmunomoduladores o éstos presentan toxicidad. Estos fármacos también se utilizan cada vez de forma más precoz, así, incluso en pacientes que no han tomado previamente inmunomoduladores, pueden estar indicados como puente hacia ellos. En determinadas circunstancias individualizadas de gravedad pueden ser preferibles a los inmunosupresores para el mantenimiento de la remisión.

Infliximab se administra en perfusión intravenosa a la dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y cada 8 semanas como tratamiento de mantenimiento. Adalimumab se administra de forma subcutánea, su presentación actual es como pluma autoinyectable. La dosis habitual en inducción es de 160, 80 y 40 mg en las semanas 0, 2 y 4 y 40 mg cada 2 semanas como mantenimiento. La elección de uno u otro fármaco depende de las circunstancias y preferencias de cada paciente. En general son similares como tratamiento de mantenimiento y, en el momento actual, está más justificado el uso de infliximab cuando existe enfermedad perianal asociada y en los pacientes hospitalizados con enfermedad grave. En las situaciones de fallo en la respuesta primaria o de pérdida de ésta durante el mantenimiento, puede plantearse el aumento de la dosis (utilizando el doble de la habitual) o el acortamiento del intervalo de administración a la mitad del habitual o bien el paso al otro anti-TNF. En ambos casos está especialmente indicado excluir otras causas de fracaso (estenosis establecida, patología concomitante) y plantear como opción la resección quirúrgica.

La estrategia habitual antes de iniciar tratamiento con anti-TNF está dirigida a minimizar el riesgo de complicaciones (tabla 25-4). Es particularmente relevante descartar una infec-

Tabla 25-4 Determinaciones a realizar antes de la administración de anti-TNF

**Necesarios:**

- Marcadores de virus de la hepatitis B
- Serología VIH
- Estudio de las heces (coprocultivo, parásitos)
- PPD (con *booster*). Radiografía de tórax
- TC abdominal (ante sospecha de absceso)

**Optativos:**

- Marcadores de virus de la hepatitis C
- Anticuerpos antinucleares
- Tránsito baritado intestinal o enterorresonancia (ante sospecha de estenosis establecida)

PPD: derivado proteico purificado (*purified protein derivative*); TC: tomografía computarizada.

Tabla 25-5 Pauta de vacunación en el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal

Enfermedad	Indicación	Frecuencia
Tétanos, difteria, tos ferina	Calendario vacunal	Cada 10 años
Gripe	Inmunocompetentes: > 50 años Inmunodeprimidos: recomendada	Anual Anual
Neumococo	Todos los pacientes	Cada 5 años
Hepatitis B	Pacientes con serología previa negativa	3 dosis
Papilomavirus	Mujeres 14-26 años	3 dosis
Varicela	Inmunocompetentes: si serología negativa Inmunodeprimidos: contraindicada	2 dosis

ción tuberculosa latente. Con ello y con una adecuada pauta de vacunación se minimiza el riesgo de infecciones en estos pacientes (tabla 25-5). Es de destacar que el riesgo de infección oportunista aumenta a medida que aumentan el número de fármacos implicados en los cotratamientos (corticoides, inmunomoduladores, anti-TNF).

### Otros tratamientos

El uso clínico de otros tratamientos biológicos eficaces como natalizumab (molécula antiadhesión) está limitado por sus potenciales efectos adversos graves (desarrollo de encefalopatía multifocal progresiva), aunque en determinadas circunstancias puede plantearse su uso compasivo. Otras terapias biológicas selectivas están en fase de experimentación.

Las dietas elementales y poliméricas (preferiblemente las poliméricas e hiperproteicas) son adecuadas como terapia coadyuvante en pacientes malnutridos; además, determinadas fórmulas de nutrición enteral han demostrado tener eficacia terapéutica primaria pero inferior a la obtenida con esteroides (porcentajes de remisión entre 50-60%). La nutrición enteral puede considerarse una alternativa a los corticoides en los brotes leves y moderados y está particularmente indicada en la inducción de la remisión en la población pediátrica para evitar el uso de corticoides.

En el momento actual la evidencia sobre el tratamiento con probióticos es escasa. La aféresis o el trasplante autólogo de células madre siguen en fase de experimentación.

Tabla 25-6 Indicaciones de cirugía

**Urgentes:**

- Brote grave refractario a tratamiento médico (incluido anti-TNF)
- Sepsis. Absceso intrabdominal
- Oclusión intestinal
- Megacolon tóxico. Perforación libre
- Hemorragia masiva

**Electivas:**

- Enfermedad localizada
- Enfermedad refractaria (incluido tratamiento con anti-TNF)
- Brotes agudos graves pese a tratamiento adecuado de mantenimiento
- Manifestaciones extraintestinales graves refractarias a tratamiento médico
- Retraso del crecimiento en niños
- Displasia

Excepto para la situación de complicación séptica, en la enfermedad perianal y en la profilaxis de la recurrencia posquirúrgica, los antibióticos como tratamiento primario de la recidiva o su prevención no son útiles. Es adecuado su uso tal como se expresa en el algoritmo del brote grave en pacientes hospitalizados, puesto que la posibilidad de bacteriemia puede ser alta.

El tratamiento endoscópico puede ser útil en estenosis intestinales accesibles, cortas y sintomáticas. Así, la dilatación endoscópica es eficaz y segura en el tratamiento de las lesiones de colon, íleon o neofleon menores de 4 cm si no existe actividad inflamatoria importante.

## Situaciones especiales

### *Masa inflamatoria y absceso*

Ante la presencia de una masa abdominal dolorosa a la exploración, es importante diferenciar si se trata de un aumento de la pared intestinal por el proceso inflamatorio o de un absceso. Los corticoides estarán indicados en la primera de las situaciones y deberá extremarse la cautela en su uso si se detecta un absceso donde la actitud terapéutica principal será el drenaje de la cavidad dirigido por ecografía o TC. En una elevada proporción de pacientes el drenaje percutáneo deberá seguirse de resección quirúrgica del segmento afectado. La antibioterapia coadyuvante puede ser una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima 1 g/8-12 h i.v.) asociada a metronidazol (500 mg/8 h i.v.).

### *Recurrencia posquirúrgica*

Las indicaciones de la cirugía se detallan en la tabla 25-6. La recurrencia endoscópica (reaparición de lesiones después de resección quirúrgica) se evalúa con el índice de Rutgeerts (tabla 25-7). No está definida la mejor actitud terapéutica en los pacientes intervenidos, y, por ello, se utilizan criterios individualizados. Mesalazina ha mostrado una discreta eficacia. Los pacientes que tienen mayor riesgo de recurrencia posquirúrgica son aquellos con evolución previa agresiva, necesidad de resección por fracaso del tratamiento y localización ileocólica (L3). El tratamiento preventivo debe ser iniciado lo más rápidamente

**Tabla 25-7 Índice endoscópico de Rutgeerts para la cuantificación de la recurrencia en la vertiente ileal de la anastomosis tras una resección ileocólica**

Grado	Hallazgo endoscópico
0	Sin lesiones
1	< 5 aftas
2	> 5 aftas o lesiones ulceradas a menos de 1 cm de la anastomosis
3	Ileítis aftosa difusa en mucosa inflamada
4	Úlceras, nódulos o estenosis

302

posible tras la cirugía. La mayoría de los pacientes requieren inmunosupresores (2,5 mg/kg/día de azatioprina o 1,5 mg/kg/día de mercaptopurina) y existe evidencia de la ventajas de añadir durante los 3 primeros meses metronidazol (250 mg cada 8 h). Existe un subgrupo de pacientes con enfermedad previa agresiva, toxicidad previa grave a inmunosupresores o resecciones múltiples en los que podría estar indicado el tratamiento con anti-TNF. En la situación de enfermedad previa estenótica indolente puede optarse por la abstinencia terapéutica o los salicilatos. La duración del tratamiento no está consensuada. Los pacientes intervenidos deben seguir controles morfológicos cada 6-12 meses dependiendo de la situación previa para, en función de las lesiones presentes, intensificar el tratamiento.

Si se decide no tratar, la reaparición de lesiones endoscópicas a los 6 meses permite seleccionar los candidatos a recibir tratamiento. Tras una resección ileal o ileocólica, la presencia en el fleon neoterminal de una inflamación moderada (ileítis aftosa difusa) indica la necesidad de instaurar tratamiento que prevenga su progresión. No está definido cuál es el mejor fármaco para ello, probablemente la mejor alternativa sean los inmunomoduladores.

#### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas (enfermedad de Crohn luminal)	EC	GR
Determinados factores clínicos al inicio de la enfermedad (edad joven, localización ileocólica, necesidad de corticoides y enfermedad perianal) traducen un peor pronóstico y su presencia puede influir en la decisión terapéutica	2b	C
Sulfasalazina (3-6 g/día) puede ser útil para la inducción de la remisión en los brotes leves de la enfermedad de Crohn de colon	1b	A
Existe en la actualidad un amplio debate en cuanto a la eficacia de mesalazina en la inducción de la remisión. Podría tener una cierta eficacia a dosis altas ( $\geq 4$ g/día) en el brote leve de localización ileocólica	1b	A
Los aminosalicilatos no son eficaces como tratamiento de mantenimiento tras la remisión inducida farmacológicamente. Pueden ser útiles en la prevención de la recurrencia posquirúrgica, aunque con un beneficio discreto	1a	A
Budesónida (9 mg/kg/día) es eficaz en la inducción de la remisión del brote leve y moderado en la enfermedad de Crohn ileocólica	2a	B

Los corticoides sistémicos como prednisona a 1 mg/kg/día o prednisolona a 0,75 mg/kg/día son los fármacos de elección en la inducción de la remisión en el brote moderado en la enfermedad de Crohn colónica y en el brote grave con independencia de la localización y extensión	1b	A
Ni budesónida ni los corticoides son eficaces como tratamiento de mantenimiento	1b (budesónida) 1a (corticoides)	A  A
Al tratamiento con corticoides debe asociarse calcio y vitamina D para prevenir los efectos deletéreos sobre la masa ósea	1b	A
Se propugna la introducción precoz de la terapia inmunomoduladora: azatioprina, mercaptopurina y metotrexato como medicación adyuvante a los tratamientos útiles en la inducción (corticoides y agentes anti-TNF)	1a (corticoides) 1b (anti-TNF)	A  B
Los fármacos tiopurínicos azatioprina y mercaptopurina son efectivos en el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn con independencia de su localización. Se recomienda especialmente en situaciones de corticodependencia, efectos adversos de los corticoides, inicio precoz o en la enfermedad extensa	1a (azatioprina)  1b (mercaptopurina)	A  A
El metotrexato presenta una eficacia similar a los tiopurínicos y se recomienda su utilización cuando se presente toxicidad o intolerancia a éstos	1b	A
En los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor que presentan una recidiva es apropiado evaluar la adherencia a éste y su optimización antes de considerar el fracaso terapéutico	1b	A
La terapéutica con fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab y certolizumab) es efectiva en la inducción de la remisión	1b	A
Todos estos fármacos tienen una eficacia y un perfil de seguridad que puede considerarse similar; la elección depende de situaciones tales como preferencia del paciente, disponibilidad y coste	5	D
Con anterioridad a su uso deben efectuarse las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades oportunistas asociadas	5	D
El fracaso o la pérdida de respuesta a un fármaco anti-TNF pueden ser tratados mediante el incremento de la dosis o el acortamiento del intervalo de tiempo de administración, así como también con el cambio a otro fármaco anti-TNF	1b	A
Infliximab, adalimumab y certolizumab son efectivos en el mantenimiento de la remisión en pacientes que han respondido previamente a éstos en la inducción	1b	A
La dilatación endoscópica es eficaz en el tratamiento de las estenosis cortas sintomáticas	2a	B
La cirugía debe ser considerada ante fracaso del tratamiento médico. Puede estar indicada en estadios precoces de la enfermedad en localización ileal o ileocecal limitada, con o sin sintomatología de obstrucción, así como en la enfermedad de Crohn complicada	5	D

Los salicilatos, los inmunomoduladores y los anti-TNF (infiximab) son útiles en la prevención de la recurrencia posquirúrgica. La elección del tratamiento debe ser individualizada	1a	A
	(salicilatos)	
	1a	A
	(tiopurínicos)	
	2b	A
	(infiximab)	

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Behm Bw, Bickston SJ, Tumor necrosis factor- alpha antibody for maintenance of remission in Crohn´s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1: CD006893.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. for the European Crohn´s and Colitis Organization (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn´s disease: Current Management. *JCC.* 2010;4:28-62.
- Hanauer SB, Stronberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn´s disease; a meta-analysis of double blind, placebo controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:379-88.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Russell C, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on corticosteroids, immunomodulators, and infiximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130:940-87.
- López San Román A, Obrador A, Fortún J, Muñoz P, Gassull MA por el Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recomendaciones sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infiximab. Actualización 2006. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29: 81-4.
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn´s disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:644-53.
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn´s disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2089-96.
- Prefontaine E, Sutheland LR, Mc Donald, et al. Azathioprine or 6-Mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn´s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD000067.
- Reese GE, Nanindis T, Boysiewitz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PR The effect of smoking after surgery for Crohn´s disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23:1213-21.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of Working Party of Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 (Suppl A):5-36.
- Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al, for the European Crohn´s and Colitis Organization (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn´s disease: Definitions and diagnosis. *JCC.* 2010;4:7-27.
- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al, for the European Crohn´s and Colitis Organization (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn´s disease: Special situations. *JCC.* 2010;4:63-101.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Debería clarificarse la eficacia de diversas formulaciones de mesalazina a altas dosis en la inducción de la remisión en la EC leve ileal o ileocólica.
- Es necesario probar la seguridad de los tratamientos combinados inmunosupresores más anti-TNF a largo plazo.
- Ha de puntualizarse la duración del tratamiento de mantenimiento en la enfermedad inactiva de forma prolongada.
- Debería dilucidarse el significado de la curación mucosa en distintos escenarios clínicos y su relación con el comportamiento a largo plazo de la enfermedad.



# Afectación perianal en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal

J. Hinojosa del Val y R. Alós Company

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES

305

Bajo la denominación de enfermedad perianal (EPA) se incluyen las anomalías anorrectales (fisura, fístula o absceso, los repliegues cutáneos y la maceración perianal) presentes en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) de cualquier otra localización o en los que los hallazgos anorrectales son compatibles con dicha enfermedad pero sin evidencia objetiva.

Alrededor de un 9% de pacientes diagnosticados de EC comienzan con patología anal o perianal e incluso ésta puede preceder al inicio de los síntomas intestinales en varios años. La mayoría de los enfermos con EC presentan alguna anomalía perianal que suele ser asintomática hasta en el 70% de los casos. La incidencia de los problemas anales en la EC varía enormemente según las series publicadas y oscila entre el 20 y el 80%. Esta incidencia también es variable según la EC afecte al intestino delgado (22-71%) o al colon (47-92%).

Se conoce poco la historia natural de las fístulas en la EC. En un estudio de cohorte de inicio (1970-1993) que recoge la totalidad de pacientes con EC del condado de Olmsted (Minnesota) el 20% desarrollan fístulas perianales siendo el riesgo acumulativo a los 10 y 20 años del 21% y 26%, respectivamente; el 34% de los pacientes desarrollan fístulas recurrentes, el 83 % requiere tratamiento quirúrgico (la mayor parte de las veces cirugía menor) y hasta un 23% requieren resección intestinal.

La EPA incluye tres tipos de lesiones: primarias, secundarias y concomitantes o casuales (tabla 26-1). Las lesiones primarias derivan del proceso patológico primario encontrado en el intestino y reflejan la actividad general de la propia EC. Las lesiones secundarias son complicaciones mecánicas o infecciosas de las lesiones primarias, más que una manifestación directa de la EC. Las lesiones concomitantes (o casuales), no relacionadas directamente con la EC, hacen referencia a cualquiera de las lesiones anteriores que pueden preceder a la aparición de la enfermedad con independencia de ésta. La afectación del periné por fístulas, abscesos y/o úlceras intratables se denomina enfermedad perineal, aunque en sentido estricto debe englobarse dentro del concepto de EPA.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de EPA es fácil si el paciente ya está diagnosticado de EC. Sin embargo, si las manifestaciones anales son los primeros síntomas de la enfermedad, el diagnóstico puede pasar desapercibido. La EPA se manifiesta como erosiones superficiales, repliegues

Tabla 26-1 Clasificación de las lesiones en la enfermedad perianal

Lesiones primarias	Lesiones secundarias	Lesiones concomitantes
Fisuras anales	Fístulas perianales	Todas las anteriores con independencia de la propia enfermedad
Úlceras cavitadas	Fístulas ano/rectovaginales	
Colgajos cutáneos edematosos	Fístulas rectouretrales	
	Estenosis anal	
	Absceso perianal	
	Colgajos cutáneos	

306

cutáneos, fisura, fístula, absceso o estenosis anal. Existen algunos hechos que sugerirán una EC: multiplicidad de las lesiones, localización lateral de las fisuras, úlceras anales y/o perianales profundas, estenosis anal, múltiples orificios fistulosos, o escasa sintomatología a pesar de un llamativo aspecto macroscópico.

Las fístulas en la EC son la segunda manifestación en orden de frecuencia después de los repliegues cutáneos. Pueden originarse en una fisura penetrante o en una glándula anal infectada y es frecuente que existan varios orificios fistulosos externos no sólo en la región perianal sino en zonas más alejadas como glúteos, muslos o genitales. Estas fístulas son crónicas e indoloras, salvo que exista pus a tensión, y la mayoría suelen ser bajas y simples aunque hay una proporción relativamente alta de fístulas complejas.

Es importante realizar una clasificación adecuada de las fístulas, pues ayuda a determinar cuál puede ser la aproximación al tratamiento quirúrgico más adecuado: en la actualidad el sistema más preciso anatómicamente es la clasificación de Parks, aunque es complicado usarlo en la práctica clínica habitual. Este sistema utiliza el esfínter anal interno y externo como referencia y considera cinco tipos diferentes de fístulas: superficial, interesfínteriana, transesfínteriana, supraesfínteriana y extraesfínteriana. De una forma más esquemática pero de gran utilidad clínica, según recomienda la Asociación Americana de Gastroenterología y reconoce el consenso de la European Crohn's and Colitis Organization, pueden ser englobadas en dos grandes grupos: fístulas simples y fístulas complejas (tabla 26-2). El absceso anorrectal es la principal causa de dolor en el paciente con EPA. Alrededor del 78% suelen ser abscesos simples, mientras que el 22% son complejos y en herradura.

## DIAGNÓSTICO

En la evaluación de la EPA la exploración debe ser meticulosa y, en los casos de fístulas complejas, puede requerirse una exploración bajo anestesia que determina con precisión la extensión de la enfermedad. En manos expertas, proporciona tanta información como una técnica de imagen y se considera el patrón oro de referencia. Además puede permitir algún gesto terapéutico como la colocación de sedales.

En todos estos pacientes debe realizarse un examen endoscópico del recto y valoración de la gravedad del brote para plantear la estrategia terapéutica más adecuada.

Hay diferentes métodos para diagnosticar y clasificar las fístulas perianales de la EC perianal. La fistulografía tiene una baja sensibilidad diagnóstica (50-60%), por lo que no es

Tabla 26-2 Clasificación general de las fístulas perianales

Fístulas simples	Fístulas complejas
Fístulas superficiales	Fístulas transefinterianas altas
Fístulas interesfinterianas	Fístulas supraesfinterianas
Fístulas transefinterianas bajas	Fístulas extraesfinterianas
	Fístulas con orificio interno por encima de la línea dentada
	Fístulas con múltiples orificios externos
	Fístulas en herradura
	Cualquier fístula asociada a incontinencia
	Fístulas ano/rectovaginales

clínicamente útil y debe ser abandonada. La ecografía endoanal es muy útil, no sólo por ser una técnica diagnóstica (abscesos, trayectos fistulosos, integridad esfinteriana, detección de carcinoma), sino también terapéutica (drenajes de colecciones purulentas, colocación de sedales). Su sensibilidad y especificidad es superior en la evaluación de los abscesos que en la de las fístulas (100 y 77% versus 89 y 66%, respectivamente). La incorporación de la ecografía endoanal tridimensional parece mejorar estas cifras aunque los estudios disponibles son todavía muy escasos. La ultrasonografía endoscópica (USE), que combina la técnica endoscópica con la ecográfica, ha demostrado una seguridad diagnóstica similar a la de la resonancia magnética (RM) en la evaluación de abscesos, y fístulas y en la valoración de la región anorrectal en los pacientes con estenosis del canal anal.

La RM es especialmente útil para valorar las colecciones purulentas de la pelvis, en la demostración de fístulas ocultas, en la evaluación de la extensión de la enfermedad proximal y/o nivel de la fístula. La precisión diagnóstica y sensibilidad de la RM es ligeramente inferior a la de la ecografía endoanal en el diagnóstico de los abscesos y fístulas perianales, aunque su especificidad es similar. Sin embargo, la posibilidad de obtener imágenes múltiples con supresión grasa y de optimizar el realce de estructuras por el contraste permite mejorar su rendimiento. Por ello, publicaciones recientes indican que tanto la ecografía endoanal como la RM tienen la misma precisión.

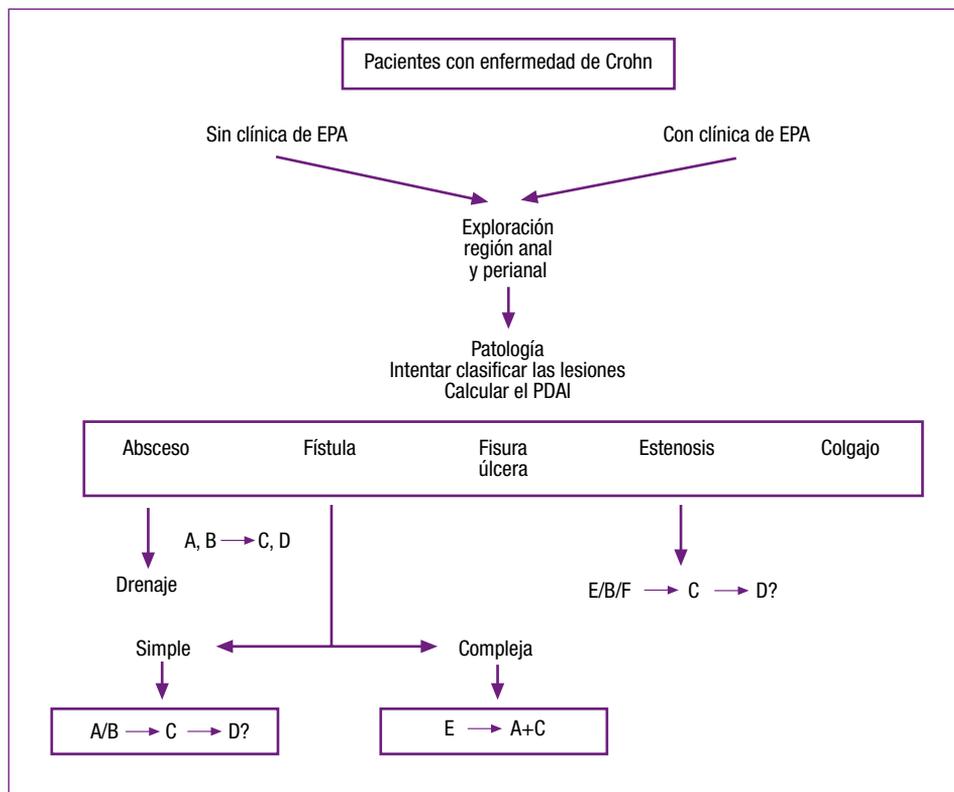
La combinación de dos de las tres técnicas (exploración bajo anestesia, la ecografía endoanal y la RM) clasifica de forma adecuada el 95-100% de las lesiones. En los pacientes con EPA complicada debería realizarse una exploración bajo anestesia junto con alguna técnica de imagen para poder establecer el tratamiento medicoquirúrgico más adecuado.

La tomografía computarizada (TC) es útil para identificar abscesos, fístulas u otras complicaciones no sospechadas (infiltración grasa mesenterio y retroperitoneo, sinus, adenopatías, etc.), aunque en la valoración de la EPA, su sensibilidad (24-60%) es inferior a la de la ecografía endoanal y a la de la RM.

Para la valoración de la EPA es necesario el uso de índices clínicos específicos como el Perianal Disease Activity Index (PDAI) junto con las exploraciones mencionadas que determinan la morfología y gravedad de las lesiones (fig. 26-1).

## TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento de la EPA en los pacientes con EC debe de ser siempre individualizado. Los objetivos del tratamiento son obtener la mejoría sintomática y prevenir las complicaciones.



**Figura 26-1.** Aproximación al diagnóstico de las lesiones perianales. A: ecografía endoanal; B: ecografía transperineal; C: resonancia magnética; D: tomografía de pelvis; E: exploración anestesia; F: ultrasonografía endoscópica. EPA: enfermedad perianal; PDAI: perianal disease activity index.

Debe realizarse drenaje de los abscesos y evitar una cirugía agresiva que puede producir una gran morbilidad. En todos los casos se debe: a) conocer la extensión y la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal en otros tramos del tracto digestivo, ya que su tratamiento específico mejorará las manifestaciones perianales; b) valorar la participación del recto, y c) definir el tipo de lesiones y su actividad (tabla 26-3).

### Tratamiento de la actividad intestinal

No hay estudios controlados que analicen la eficacia de los aminosalicilatos en el tratamiento de la EPA: no es probable que sean muy activos (véase el Capítulo 25). Solamente un estudio abierto sugiere que los pacientes con EC rectal mejoran con tratamiento con supositorios de ácido 5-aminosalicílico; por lo tanto, administrados por vía rectal (supositorios, enemas, espuma) pueden mejorar las lesiones cólicas distales.

Los corticoides sistémicos no están indicados como opción única en el tratamiento de la EPA, pero pueden ser necesarios para controlar la actividad intestinal. Los corticoides tópicos (triamcinolona, metilprednisolona) pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad activa del recto distal y/o del canal anal. Budesónida, un glucocorticoide de acción tópica, no ha sido evaluada en el tratamiento de la EPA.

**Tabla 26-3 Principios generales del tratamiento medicoquirúrgico de la enfermedad de Crohn perianal**

Tratamiento individualizado  
 Tratar sólo síntomas y complicaciones  
 Clasificar las lesiones  
 Establecer si hay afectación rectal  
 Tratamiento médico de la enfermedad de Crohn intestinal activa  
 Evitar cirugía en presencia de proctitis  
 Evitar grandes heridas quirúrgicas  
 Preservar la función esfinteriana

## Tratamiento farmacológico de la enfermedad perianal

En el tratamiento de la EPA se han utilizado diferentes agentes farmacológicos.

### Antibióticos

Metronidazol es un antibiótico que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la EC ileal y de colon. De manera similar, y a pesar de la inexistencia de ensayos clínicos controlados, ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EPA produciendo una reducción significativa del drenaje de las fístulas. La dosis recomendada es de 10-20 mg/kg/día durante 8-12 semanas. Tras su supresión se produce una recidiva precoz de los puntos de drenaje (60%) con una buena respuesta al retratamiento. Por ello, se aconseja una reducción progresiva de la dosis (durante 6 meses) vigilando los efectos secundarios, especialmente la polineuropatía periférica.

Ciprofloxacino (500 mg/12 h) es una alternativa a metronidazol. Por otra parte, la asociación de ambos parece mejorar la eficacia terapéutica. De manera similar a lo referido para metronidazol, y aunque no hay datos de ensayos clínicos controlados, existe el consenso de que muchos pacientes requieren tratamiento de mantenimiento con este fármaco para prevenir la recidiva.

### Inmunomoduladores

#### Azatioprina/mercaptopurina

Un metanálisis de 5 estudios controlados frente a placebo confirma la eficacia de estos fármacos en la inducción de la remisión en los pacientes con EPA (OR: 4,44; IC95%: 1,50-13,20). Es el fármaco de elección en los pacientes con EPA no respondedores a tratamiento antibiótico combinado, que presentan una recidiva precoz o que presentan fístulas complejas.

#### Ciclosporina

Las evidencias acerca de la utilidad de ciclosporina en el tratamiento de la EPA son escasas. Los datos sobre su eficacia proceden de estudios prospectivos no controlados o series retrospectivas con escaso número de pacientes. Debido a esta evidencia limitada, su administración en la EPA tiene un nivel de recomendación bajo. Su indicación principal es el tratamiento de la EPA activa y de las fístulas refractarias al tratamiento médico convencional, incluyendo fármacos tiopurínicos y biológicos. La vía intravenosa es la más

adecuada. La dosis óptima es de 5 mg/kg/día, y el tiempo de cierre varía entre 4 días y 4 semanas, con una mediana de respuesta de 2 semanas (cierre inicial de fístulas del 76% y cierre mantenido del 55% o inferior) (0-100%). Su administración sólo puede plantearse como tratamiento puente hacia la utilización de azatioprina o mercaptopurina.

### Terapia biológica

Infliximab (IFX), un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$ , está indicado en el tratamiento de la EC con fístulas de pared abdominal y región perianal refractarias a antibióticos e inmunosupresores. Ha demostrado ser significativamente superior a placebo en la obtención del cierre de las fístulas y en la reducción de los puntos de drenaje (55 y 68% frente a 13 y 26% del grupo placebo, respectivamente). La dosis recomendada es de 5 mg/kg (perfusión intravenosa) administrada basalmente y a las 2 y 6 semanas. La mayoría de los pacientes responden después de la primera y segunda dosis, y los que no lo hacen es poco probable que lo hagan a la tercera; en estos casos puede administrarse una dosis adicional de 10 mg/kg. Los resultados del estudio ACCENT-II confirman la eficacia de los tratamientos repetidos a intervalos de 8 semanas en el mantenimiento de la remisión en la EC fistulizante (48% IFX versus 27% del grupo placebo). Por lo tanto, las evidencias sugieren que el IFX (5 mg/kg cada 8 semanas) es eficaz en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con EC fistulizante tras su inducción con este fármaco.

Por otra parte, se ha observado que si se suspende el tratamiento de mantenimiento con IFX al cabo de un año en los pacientes con fístulas complejas en remisión clínica, la probabilidad de recidiva es del 60% a los 6 meses de la suspensión, lo que sugiere la necesidad de prorrogar el tratamiento más allá de este periodo de tiempo en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, a pesar de que alrededor del 60% de los pacientes presentan mejoría clínica con tratamiento médico, la realización sistemática de técnicas de imagen para valorar la respuesta, demuestra que la persistencia de lesiones es casi la norma.

Recientemente se ha comunicado en dos series limitadas de 9 y 10 pacientes, respectivamente, que la inyección en el orificio interno y externo de la fístula y a lo largo del trayecto fistuloso de 15-20 mg de IFX facilitaría el control de la actividad y el cierre del trayecto en pacientes con fístulas complejas no respondedores a IFX parenteral (4/9 y 10/15 pacientes, respectivamente a las 4 semanas). Es necesaria la realización de un ensayo clínico controlado, aleatorizado que confirme estas observaciones iniciales.

Por otra parte, hay que tener presente que hasta un 10-15% de pacientes pueden desarrollar abscesos tras el tratamiento con IFX. Por ello, el uso combinado de sedales con IFX en estos pacientes es superior a IFX solo para conseguir el cierre de las fístulas y reducir la recidiva (véase más adelante). Sin embargo, aunque esta aproximación parece eficaz para facilitar el cierre a corto plazo de las fístulas los resultados a largo plazo no son tan prometedores.

Desde un punto de vista práctico, los pacientes con fístulas complejas que responden a la pauta de inducción de remisión con IFX deberían continuar con la pauta de mantenimiento cada 8 semanas durante un año. Los pacientes en remisión clínica y sin actividad en sus fístulas (valorada por una técnica de imagen y definida por la presencia de fibrosis) podrían suspender el tratamiento de mantenimiento hasta que la recidiva posterior sugiera la conveniencia de reiniciar el tratamiento. Sin embargo, la persistencia de trayecto fistuloso con contenido en su interior, aun sin captación de gadolinio ni actividad clínica, sería indicativa de la conveniencia de mantener el tratamiento. De forma general, las fístulas complejas van a requerir tratamiento de mantenimiento de forma indefinida.

Los pacientes respondedores primarios con intolerancia o pérdida de respuesta a IFX (reaparición de la actividad de la enfermedad a pesar de la optimización del tratamiento, administración de 10 mg/kg de IFX y necesidad de acortar a 6 semanas la infusión en dos controles sucesivos) pueden beneficiarse de tratamiento con adalimumab (por uso compasivo; 160 mg iniciales y 80 mg a los 15 días, con mantenimiento posterior de 40 mg cada 2 semanas ajustables según respuesta); Este efecto es especialmente significativo en el subgrupo de pacientes con EPA asociada a enfermedad luminal activa. No hay ningún ECC que evalúe como objetivo primario el cierre de las fístulas perianales con adalimumab; sólo un subanálisis del estudio CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality) y estudios abiertos avalan su uso en las pérdidas de respuesta a IFX.

Se carece de evidencias sobre cuál es la mejor aproximación al tratamiento de las fístulas complejas en los pacientes con pérdida de respuesta a un rescate con un segundo biológico. Los análisis *posthoc* con certolizumab sugieren que este fármaco podría evaluarse en estas situaciones clínicas, con pauta de inducción con 400 mg basal, a las 2 y 4 semanas y posteriormente mantenimiento cada 4 semanas. En estos casos puede también evaluarse tacrolimus (véase más adelante).

### Metotrexato

No hay estudios controlados que evalúen la eficacia de este agente en el tratamiento de las fístulas en la EC. En un estudio no controlado reciente metotrexato intramuscular (25 mg) favorece el cierre de las fístulas en el 25% de los casos y reduce el flujo en el 31% (56% de respuestas), pero este efecto desaparece al reducir la dosis o cambiar a metotrexato oral.

### Tacrolimus

Diferentes estudios observacionales sugieren que puede ser eficaz en el tratamiento de la EPA para inducir la remisión y como puente hacia el tratamiento con azatioprina. En el único ensayo clínico controlado en el que se compara la eficacia de tacrolimus (0,20 mg/kg/día p.o.) frente a placebo en el tratamiento de 43 pacientes con EC y fístulas perianales, el 43 y 8% de los pacientes del grupo tacrolimus y placebo, respectivamente, obtuvieron el cierre del 50% de las fístulas a las 4 semanas; sin embargo, este efecto se perdía rápidamente y a las 4 semanas de la suspensión del tratamiento solamente el 8 y el 10% de los pacientes del grupo placebo y tacrolimus, respectivamente, mantuvieron la respuesta. Por otra parte, el 38% de los pacientes tratados con tacrolimus mostraron elevación de los niveles de creatinina. Recientemente, se ha notificado que tacrolimus administrado tópicamente (preparado para solución tópica a partir de la oral o intravenosa obteniendo una concentración final de 0,5 mg/g) induce la remisión en 5 de 6 pacientes con úlceras perineales.

### Otros

El papel de los biomateriales (fibrina biológica o materiales basados en el colágeno) así como el uso combinado de células madre autólogas y biomateriales (fibrina y microesferas) suponen una nueva aproximación al manejo de las fístulas complejas, aunque requieren validación.

### Oxígeno hiperbárico

Se ha utilizado en el tratamiento de la EC asumiendo que existe una alteración en la oxigenación tisular que facilita la proliferación de anaerobios. La elevación de la pre-

sión parcial del O<sub>2</sub> durante un período de tiempo de 90 min en cámara hiperbárica (2,5 atmósferas absolutas) ha demostrado su eficacia en la inducción de la remisión en 10 pacientes con fístulas perianales (50% remisión completa; 20% remisión parcial; 20-40 sesiones). Aunque el O<sub>2</sub> hiperbárico puede ser útil como última opción en pacientes con EC perianal crónica refractaria a otros tratamientos o como complemento de la cirugía, deben realizarse estudios controlados antes de recomendar esta opción de tratamiento en el manejo de la EPA.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

312

El principio general del manejo de estos pacientes es que sólo se deben tratar los síntomas y las complicaciones de la EPA, ya que la cirugía no altera su historia natural. La decisión terapéutica debe ser individualizada y consensuada entre gastroenterólogo y cirujano. Sólo un 3-5% de pacientes con EC perianal van a ser candidatos a cirugía. A pesar de esto, la actitud del cirujano debe ser activa, drenando los abscesos y seleccionando a los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico (tabla 26-3). A continuación se detallan las técnicas quirúrgicas de cada uno de los tipos de EPA.

La cirugía en la EPA puede clasificarse en cuatro categorías: a) tratamiento urgente de la sepsis (drenaje de abscesos); b) cirugía “puente” (estomas derivativos y sedales) en espera de tratamiento definitivo; c) cirugía definitiva (cualquier técnica local perianal), y d) resección intestinal (normalmente proctectomía). La EPA que va a requerir intervención quirúrgica incluye los pliegues cutáneos hipertróficos, abscesos perianales, fístulas, fisuras, úlceras del canal anal, estenosis e incontinencia por destrucción esfinteriana. Esta última puede ser yatrógena en un gran porcentaje de pacientes. Además, pueden aparecer otros procesos anales de modo concomitante que también pueden tener indicación de cirugía como las hemorroides, la hidrosadenitis supurativa y el carcinoma anal. La cirugía en la EPA puede ser de dos tipos: cirugía local, para el tratamiento específico de las lesiones perianales, y cirugía mayor o radical, mucho menos frecuente y reservada para casos graves y complejos de EPA. En función del tipo de lesión anal variará la indicación y la técnica quirúrgica (tabla 26-4).

**Tabla 26-4** Esquema terapéutico quirúrgico en las lesiones propias de la enfermedad perianal sintomáticas en las que ha fracasado el tratamiento médico

Tipo de lesión	Proctitis	Sin proctitis
Repliegues cutáneos	No operar	Operar sólo si dificultan la higiene
Fisura anal	No operar	Esfinterotomía en casos muy seleccionados
Abscesos	Drenaje	Drenaje
Estenosis	Dilatación digital	Dilatación digital
Fístula simple (baja)	Sedal	Fistulotomía
Fístula compleja (alta)	Sedal	Colgajo de avance endorrectal
Fístula rectovaginal	Sedal + ileostomía derivativa	Colgajo cutáneo, rectal o vaginal
Sepsis perianal	Ileostomía versus proctectomía	Asociar o no estoma derivativo Estoma derivativo y tratar fístulas

## Cirugía local

### *Repliegues cutáneos*

Rara vez son subsidiarios de ser extirpados y, sólo si interfieren seriamente la higiene local, se puede proceder a su exéresis mediante anestesia local.

### *Abscesos*

Se efectuará drenaje quirúrgico lo antes posible mediante una simple incisión, extirpando un área mínima de piel. Si se trata de cavidades grandes puede ser útil dejar en su interior una sonda tipo Pezzer para facilitar el drenaje e incluso para poder hacer irrigaciones. Entre el 45 y el 56% de los abscesos drenados recidivarán con posterioridad. La ausencia de cicatrización es probablemente debida a una fístula subyacente.

### *Fístulas*

El éxito del tratamiento quirúrgico de las fístulas se correlaciona con la ausencia de enfermedad rectal y con la inactividad de la EC en cualquier tramo del tubo digestivo. Por ello, preoperatoriamente siempre debe controlarse médicamente la EC intestinal.

Las fístulas simples suelen tener un solo orificio externo y un recorrido bajo, por lo cual la mayor parte del esfínter quedará por encima del trayecto fistuloso (tabla 26-2). Estas fístulas sencillas no suelen tener proctitis asociada y la fistulotomía es la técnica de elección con un 80% de buenos resultados, pero con problemas de incontinencia menor en un 10% de casos. Si existiera proctitis limitada o riesgo de incontinencia puede emplearse un sedal blando de drenaje a través de todo el recorrido de la fístula o un colgajo de avance mucoso asociado a exéresis del trayecto desde el orificio fistuloso externo hasta el esfínter. Si existe proctitis en actividad el tratamiento médico puede completarse con un sedal de drenaje, aunque hay autores que han logrado buenos resultados con la fistulotomía.

Si las fístulas son complejas y no hay proctitis o es limitada, el colgajo de avance mucoso, con exéresis y drenaje del trayecto fistuloso, es una buena opción con resultados satisfactorios entre el 60 y el 75%, pudiendo volverse a realizar en caso de fracaso; sin embargo, es preferible el empleo de sedales anudados laxamente para que actúen de drenaje en los casos de fístulas complejas sin proctitis. Pero lo habitual en estas fístulas es que exista afectación rectal, en cuyo caso el tratamiento de elección es el sedal de drenaje. Se ha demostrado que la terapia biológica asociada a sedales presenta mejores resultados que si ambas se aplican por separado.

En los casos de sepsis perianal grave con fístulas complejas, los sedales de drenaje se colocan para evitar heridas perineales grandes, prevenir la extensión de los abscesos o fístulas y disminuir el dolor. Además, con ello se preserva la función esfinteriana y se mantiene la continencia anal. Las diferentes series demuestran mejoría en el 90% de los pacientes, evitando o retrasando la proctectomía o la diversión fecal. Existe controversia acerca de cuánto tiempo debe permanecer el sedal, pues una vez retirado existe un alto índice de recurrencias, por lo que es probable que deba mantenerse indefinidamente. La colocación de sedal puede ser también un paso previo para una cirugía posterior definitiva, como el colgajo de avance o fistulectomía.

Los mismos principios que se aplican para el tratamiento de las fístulas perianales sirven para las anovaginales (más frecuentes) o rectovaginales. En las fístulas anovaginales puede valorarse hacer una fistulotomía. Las rectovaginales están asociadas con ulcera-

ciones profundas o proctitis y su aparición es un factor pronóstico desfavorable, pudiendo necesitar el paciente en algún momento un estoma derivativo o proctectomía. Si el recto está sano o mínimamente afectado, existe buena función esfinteriana y no hay EPA activa se puede proceder a su reparación mediante colgajo endorrectal, cutáneo o vaginal obteniéndose cifras de curación del 30-70%. Si se trata de fístulas recidivadas, estos procedimientos suelen fracasar y debería considerarse una interposición muscular (gracilis, bulbocavernoso o esfinteroplastia). En caso de existir EC activa a nivel del recto o perianal se impone tratamiento médico de la proctitis y además se puede considerar la práctica de una ileostomía derivativa.

Otras técnicas más recientes para tratar fístulas complejas, como la utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos o el trasplante autólogo de células madre, están en fases iniciales y, aunque sus resultados pueden ser prometedores, habrá que esperar a más ensayos clínicos que avalen su uso rutinario. En las figuras 26-2 y 26-3 se representa la aproximación al tratamiento médico y quirúrgico de las fístulas perianales.

314

### Fisuras y úlceras

Aunque en un paciente con EC puede aparecer una fisura anal típica idiopática, lo habitual es que aparezcan úlceras relacionadas con la enfermedad y con unas características especiales (gran tamaño y profundas, en un tercio de los casos son múltiples, alrededor del 70% son asintomáticas y la mayoría se sitúan en la línea media posterior, suelen doler poco y si lo hacen hay que pensar en una infección subyacente). Debido a que suelen curar espontáneamente (80% de los casos) sólo se planteará la cirugía si la fisura es muy dolorosa y ha fracasado el tratamiento médico convencional (aplicación de nitroglicerina tópica, diltiazem al 2% en pomada, cremas con anestésicos locales e incluso teóricamente la toxina botulínica, aunque con ésta no existe experiencia documentada en la EC). De todos modos, en un paciente con EC que tenga fisura anal dolorosa a pesar de todas estas medidas, y en el que se vaya a realizar cirugía, es obligatorio descartar otras causas de dolor como el absceso interesfinteriano. Si la cirugía está indicada, la técnica de elección es la esfinterotomía lateral interna, preferentemente cerrada, si no hay proctitis en actividad.

### Estenosis anal

Si aparece dificultad para evacuar puede corregirse con dilatación digital mínima; las estenosis largas o asociadas a fístulas o enfermedad rectal grave pueden requerir proctectomía.

### Incontinencia fecal

Si está relacionada con la EC, la solución final para estos pacientes acaba siendo la diversión fecal o la proctectomía.

### Hemorroides internas

Son muy poco frecuentes y en la mayoría de ocasiones el tratamiento local con esteroides o pomadas anestésicas es suficiente. Si provocan rectorragia la esclerosis hemorroidal puede ser una opción terapéutica. Rara vez prolapsan y en estos casos

se pueden emplear con gran cautela las ligaduras elásticas o la fotocoagulación por infrarrojos. Sin embargo, la posibilidad de que estos métodos provoquen úlceras, sepsis y estenosis debe sopesarse frente a sus posibles beneficios. Aunque la cirugía conservadora debe ser la norma, algún autor ha comunicado buenos resultados con la hemorroidectomía.

### *Hidrosadenitis perianal*

Si se encuentra en fase supurativa se drenará mediante incisión simple. Si está quiescente se pueden extirpar las zonas afectadas si no son muy grandes, pero siempre cerrando las heridas o aplicando colgajos cutáneos.

## **Cirugía mayor o radical**

### *Ileostomía derivativa*

Debe ser el primer paso a considerar ante una sepsis perianal grave, en casos de ulceraciones profundas recurrentes y en fístulas complejas o rectovaginales. Con esta técnica se consiguen hasta el 80-90% de remisiones a corto plazo, pero un 70% acabarán en proctectomía por recurrencia de los síntomas a lo largo del tiempo y sólo entre un 10 y un 22% se reconstruirá la continuidad intestinal. Los mejores resultados se obtienen cuando el recto no está afectado y la EC intestinal permanece inactiva.

### *Procedimiento de Hartmann*

Esta intervención se suele realizar como paso intermedio a la proctectomía definitiva en un paciente con proctitis y enfermedad anorrectal grave.

### *Resección de la enfermedad proximal*

La resección de intestino delgado o colon afectado de EC mejora la EPA, sobre todo si se elimina toda la enfermedad activa sintomática. Sólo el 29% de pacientes con resección completa de su EC intestinal presentarán recurrencias de su EPA. Aunque la experiencia demuestra que la exéresis de la enfermedad proximal mejora la EPA, ésta por sí sola no justifica la resección intestinal.

### *Proctectomía*

Aproximadamente el 9-18% de los pacientes con EC perianal acabarán con una resección abdominoperineal e ileostomía definitiva. La mayoría de las series incluyen en estos porcentajes, además de la EPA, la enfermedad colorrectal grave asociada a EPA, siendo ésta última situación responsable de más del 60% de las proctectomías. Sus indicaciones más habituales son la sepsis perianal grave refractaria al tratamiento medicoquirúrgico descrito, la estenosis rectal grave, las úlceras rectales progresivas con gran destrucción tisular y la incontinencia por destrucción esfinteriana secundaria a la EPA grave. Tras la proctectomía puede quedar una herida o sinus perineal persistente (30%) que es una fuente de morbilidad considerable.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La exploración bajo anestesia junto con una resonancia magnética o una ecografía es una combinación adecuada para el diagnóstico	1c	A
El tratamiento a corto plazo es eficaz en la enfermedad perianal utilizando:		
Metronidazol	2b	B-C
Ciprofloxacino	2b	B-C
Azatioprina o mercaptopurina	1a	A
Ciclosporina intravenosa	2b	B
Infliximab	1b	A
Adalimumab	2b	B
Tacrolimus	1b	D
Oxígeno hiperbárico	4	C
Cirugía*	3-4	C-D
El tratamiento a largo plazo es eficaz en el mantenimiento:		
Metronidazol	3-4	C-D
Ciprofloxacino	3-4	C-D
Azatioprina o mercaptopurina	1a	A
Infliximab	1b	A

\*La falta de "evidencia" (estudios adecuadamente controlados) no implica que la cirugía no sea evidentemente necesaria en algunos casos de enfermedad perianal; por ejemplo en el drenaje de abscesos.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125:1503-7.
- Arduzzone S, Maconi G, Cassinotti A, Massari A, Porro GB. Imaging of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2007;39:970-78.
- Buchanan GN, Owen HA, Torkington J, Lunniss PJ, Nicholls RJ, Cohen CR. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg*. 2004;91:476-80.
- Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i36-58.
- García-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:79-86.
- Hinojosa J, Gomollón F, García S, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:409-18.
- Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1992;35:928-32.
- Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:27-32.
- Keighley MRB, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 1986;1:104-7.
- Keshaw H, Foong K, Forbes A, Day R. Perianal fistulae in Crohn's disease: current and future approaches to treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:870-80.
- Lichtiger SI. Healing of perianal fistulae by local injections of antibody TNF. *Gastroenterology*. 2008;120(suppl):A 3154.

- Loftus EV. Imaging and therapy for perianal Crohn's disease: On the right track? *Am J Gastroenterol*. 2004;99:89-90.
- Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123:132-42.
- Poggioli G, lauretì S, Pierangeli F, et al. Local injection of infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:768-74.
- Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade® does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:771-75.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Anti-TNF for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405.
- Radcliffe AG, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE, Northover JMA. Anovaginal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1988;31:94-9.
- Rasul I, Wilson S, Cohen Z, Greenberg G. Infliximab therapy for Crohn's disease fistulae: discordance between perineal ultrasounds findings and clinical response. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:82-8.
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125:1508-30.
- Sands B, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-84.
- Schwartz DA, Herdman CR. Review article: the medical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:953-67.
- Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001;121:1064-72.
- Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2004;91:801-14.
- Yamamoto T, Allan RN, Keighley MRB. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg*. 2000;24:1258-63.

#### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Debería plantearse una revisión bajo anestesia y colocación de sedales en todos los pacientes con fístulas complejas.
- Es necesario estudiar cómo recortar las pérdidas de respuesta a biológicos y cómo manejar a los no respondedores primarios a estos tratamientos.
- Queda por definir el papel que la combinación de técnicas de cirugía local con tratamiento biológico pueda tener en un futuro.
- Algunas terapias recientes, como el tratamiento con células madre autólogas, pueden representar en adelante una alternativa a considerar.





# Colitis colágena y linfocítica

F. Fernández Bañares y M. Piqueras Cano

## DEFINICIÓN

319

La colitis colágena y la colitis linfocítica son enfermedades incluidas en el espectro del síndrome de colitis microscópica. La incidencia de colitis colágena y linfocítica se ha estimado en varios estudios de base poblacional, y oscila entre 0,8 y 6,1 por 100.000 habitantes/año para la colitis colágena y entre 3,1 y 5,7 por 100.000 habitantes/año para la colitis linfocítica. El pico de incidencia se observa en mujeres de más de 60 años.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### Criterios clínicos

La sospecha clínica de una colitis microscópica debe establecerse ante pacientes con diarrea acuosa crónica o intermitente. En las descripciones iniciales de la enfermedad se realizaba una extensa batería de pruebas diagnósticas para excluir otras enfermedades. Hoy día, en que la colitis colágena y linfocítica son aceptadas como entidades propias, parece innecesario un estudio tan exhaustivo. La diarrea varía desde formas leves y autolimitadas a formas graves y refractarias al tratamiento médico, que requieren cirugía. Además de la diarrea crónica acuosa puede existir meteorismo, dolor abdominal, urgencia e incontinencia fecal, y discreta pérdida de peso.

### Criterios endoscópicos

La colonoscopia es normal en alrededor del 80% de los pacientes con colitis colágena y linfocítica. En el resto se pueden observar alteraciones inespecíficas, en forma de eritema y edema leve de localización focal. La colonoscopia total es necesaria en estos pacientes para descartar otras enfermedades orgánicas y permite la toma de biopsias múltiples del colon.

La única manera de establecer un diagnóstico precoz en estos pacientes es obtener biopsias múltiples del colon de forma rutinaria en todos los pacientes en que se realiza una colonoscopia para estudio de una diarrea crónica, cuando la mucosa del colon sea macroscópicamente normal o sólo se evidencien cambios inflamatorios mínimos. Recientemente, se ha demostrado que las biopsias del colon transversal son las que presentan mayor rentabilidad diagnóstica, mientras que las biopsias del rectosigma son las que ofrecen un menor rendimiento. En el caso de realizarse una sigmoidoscopia en el diagnóstico diferencial de la diarrea, las biopsias deberían tomarse de la zona más proximal que se consiga visualizar.

De todas maneras, la toma de biopsias de diferentes tramos del colon en botes separados es de gran ayuda para el patólogo encaminada a establecer un diagnóstico preciso, sobre todo teniendo en cuenta que el grosor de la banda colágena en las colitis colágenas o el infiltrado linfocitario en las colitis linfocíticas no es uniforme a lo largo de todo el colon y que pueden existir áreas no afectadas.

### Criterios histológicos

Los criterios morfológicos comunes para el diagnóstico de colitis colágena y linfocítica son:

1. Infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, compuesto fundamentalmente por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. La presencia de algunos neutrófilos no excluye el diagnóstico, pero no se observan abscesos crípticos ni existe distorsión de la arquitectura glandular.
2. Lesión del epitelio de superficie, con aplanamiento de las células, pérdida de polaridad de los núcleos y vacuolización citoplasmática, pudiendo llegar a desprenderse totalmente el epitelio en algunas zonas.
3. Aumento del número de linfocitos intraepiteliales (normal < 7 por 100 células epiteliales).

El criterio específico para el diagnóstico de la colitis colágena es la presencia adicional de una banda irregular de colágeno inmediatamente por debajo del epitelio de superficie de la mucosa del colon en continuidad con la membrana basal, con un grosor igual o mayor a 10  $\mu$  en la tinción con tricrómico, que atrapa capilares superficiales y que presenta un borde inferior irregular y desflecado. La inmunotinción con tenascina es de ayuda en casos dudosos, ya que permite observar la banda colágena con mayor claridad.

En cuanto a la colitis linfocítica, el criterio específico es la presencia de un número de linfocitos intraepiteliales > 20 por 100 células epiteliales y ausencia de engrosamiento de la banda colágena subepitelial (< 10  $\mu$ ).

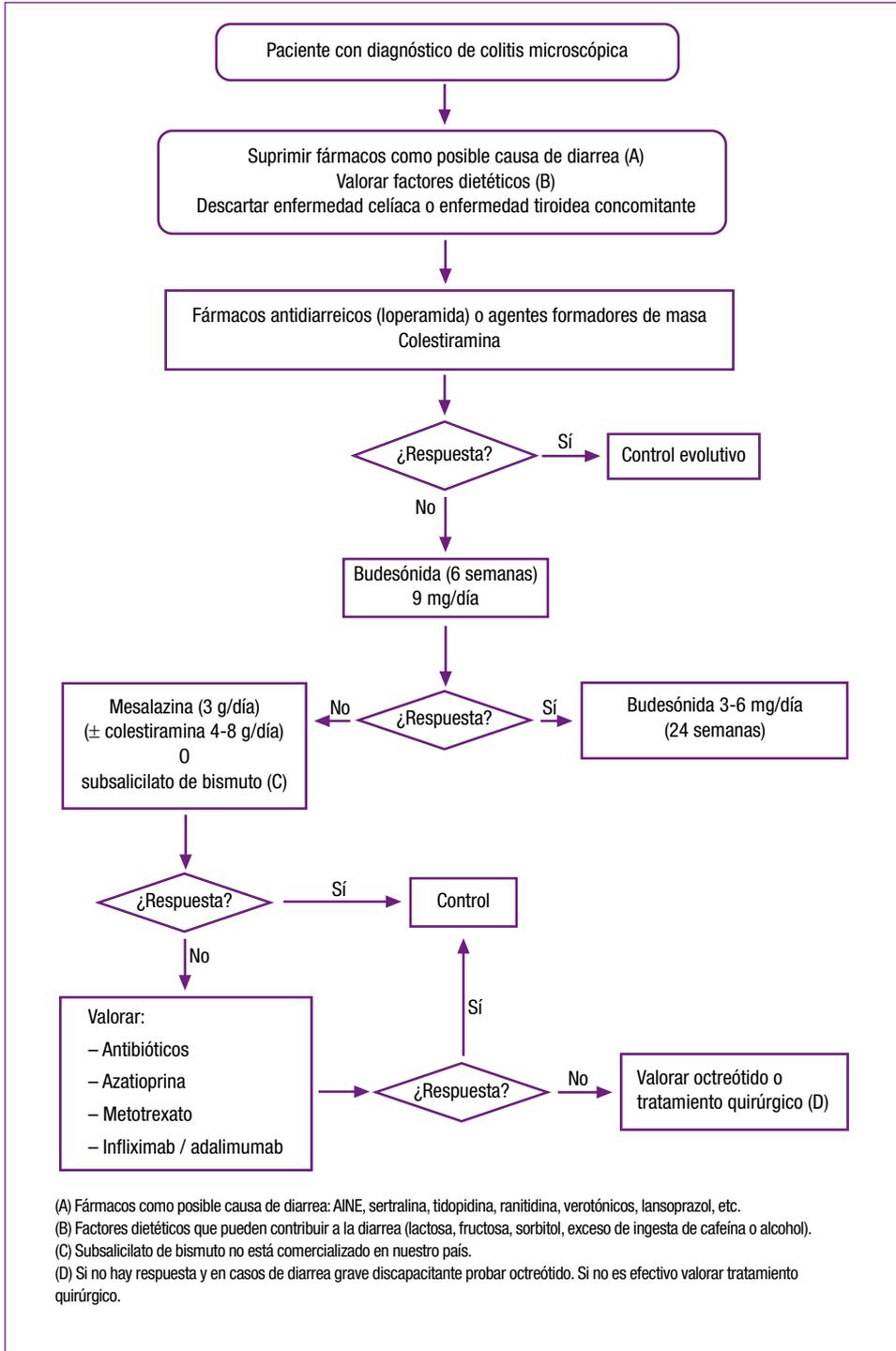
### TRATAMIENTO MÉDICO

Algunos pacientes pueden presentar remisiones espontáneas de la diarrea, y otros pueden mejorar con tratamiento sintomático (antidiarreicos y agentes formadores de masa). Deben suprimirse fármacos que podrían ser el origen de la diarrea (AINE, sertralina, ticlodipina, ranitidina, venotónicos, lansoprazol) y valorar factores dietéticos que pueden contribuir a la diarrea (lactosa, fructosa, sorbitol, exceso de ingesta de cafeína o alcohol).

En la mayoría de los casos es necesario un tratamiento específico. En los pacientes que no responden al tratamiento es necesario descartar la existencia concomitante de enfermedad celíaca o enfermedades del tiroides.

Basados en la evidencia de que se dispone se sugiere un algoritmo terapéutico para el tratamiento de estos pacientes (fig. 27-1).

Con este algoritmo terapéutico se consigue la remisión clínica en prácticamente todos los pacientes, pero no existen datos sobre la duración del tratamiento. En general, cuando un fármaco consigue controlar la diarrea debería mantenerse durante 3-6 meses, y en este momento intentar suspenderlo. Si se observa la recurrencia de los síntomas deberá iniciarse un tratamiento de mantenimiento con el mismo fármaco. En un futuro serán necesarios más estudios para valorar el tratamiento a largo plazo.



**Figura 27-1.** Algoritmo terapéutico en la colitis microscópica.

## Budesónida

### *Colitis colágena*

Tres ensayos clínicos controlados con placebo y los resultados de un metanálisis sugieren que budesónida (9 mg/día) es un tratamiento efectivo en la colitis colágena, induciendo una respuesta clínica a las 6-8 semanas en el 81% de los pacientes en comparación con el placebo (17%) ( $p < 0,0001$ ), asociada a mejoría de la calidad de vida. La respuesta a la budesónida se ha observado incluso en pacientes refractarios a los corticoides sistémicos.

Después de conseguir la remisión clínica, se produce recidiva clínica en un 60% de los pacientes dentro de los primeros 3 meses después de finalizar el tratamiento. En este sentido se ha evaluado la eficacia del tratamiento de mantenimiento con budesónida. Dos ensayos clínicos recientes y un metanálisis muestran que el tratamiento con budesónida 6 mg/día durante 6 meses mantenía la remisión clínica en un 83% de los pacientes, mientras que el placebo lo hacía en un 28% ( $p = 0,0002$ ). Después de un seguimiento adicional durante 24 semanas tras suspender el tratamiento, solo un 23,5% de los pacientes que habían recibido budesónida como tratamiento de mantenimiento se mantenían en remisión en comparación con un 12% que habían recibido placebo. El tiempo medio hasta la recaída fue de 40 días para budesónida y de 45 días para placebo. Los resultados de estos estudios son importantes por diferentes razones. Por un lado, porque se demuestra la eficacia de budesónida en el tratamiento de mantenimiento de la colitis colágena. Y por otro lado, porque se observa una alta tasa de recidiva después de suspender el tratamiento con budesónida y esta recidiva no difiere considerablemente entre los pacientes tratados durante un total de 30 semanas en comparación con aquellos tratados durante sólo 6 semanas.

Al contrario de los corticoides clásicos, el uso a largo plazo de budesónida se asocia a un impacto mínimo sobre la función adrenal. El efecto de budesónida sobre la densidad mineral ósea parece ser discretamente menos perjudicial que el observado con prednisolona en pacientes con enfermedad de Crohn. No existen datos en pacientes con colitis microscópica. Por similitud a las recomendaciones de prevención de la osteopenia/osteoporosis en la enfermedad inflamatoria intestinal se aconseja durante el tratamiento con budesónida la administración concomitante de calcio (1.200 mg/día) más vitamina D (800 U/día).

### *Colitis linfocítica*

Un ensayo clínico reciente sugiere que budesónida a dosis de 9 mg/día durante 6 semanas es un tratamiento eficaz para conseguir la remisión clínica en pacientes con colitis linfocítica. En este ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 41 pacientes con colitis linfocítica, la respuesta a budesónida fue del 86%, mientras que la respuesta al placebo fue del 40% ( $p = 0,004$ ). No existen estudios que valoren la eficacia del tratamiento de mantenimiento.

## Salicilatos

Aunque no existen estudios controlados con placebo, un estudio reciente evaluó la asociación de mesalazina 800 mg, 3 veces al día (2,4 g/día) y colestiramina 4 g/día en comparación con mesalazina sola durante un período de 6 meses, tanto en pacientes con colitis colágena ( $n = 23$ ) como con colitis linfocítica ( $n = 41$ ). En la colitis colágena la respuesta fue del 100% con la asociación y del 73% con mesalazina sola; en la colitis linfocítica,

mesalazina + colestiramina indujeron la remisión clínica en el 86% mientras que mesalazina sola en el 85% ( $p = \text{NS}$ ). Estos resultados deben ser evaluados con cautela debido al escaso tamaño de la muestra y a la ausencia de doble ciego. De todas maneras, en ambos casos la respuesta obtenida fue muy superior a la observada con placebo en los ensayos clínicos mencionados con anterioridad, por lo que son necesarios estudios controlados con placebo y con budesónida.

## Colestiramina

Colestiramina se ha utilizado en la colitis microscópica basándose en su efecto quelante de citotoxinas bacterianas y de ácidos biliares. Recientemente, se ha demostrado que un número considerable de pacientes con colitis colágena, pero sobre todo con colitis linfocítica, presentan de forma concomitante malabsorción de ácidos biliares. En estudios no controlados, colestiramina ha mostrado ser altamente eficaz en esta situación con tasas de remisión clínica entre el 85 y el 92%. La dosis inicial de colestiramina recomendada es de 8 g/día que se modificará en función de la respuesta clínica (dosis entre 2 y 12 g/día). En algunos pacientes se puede suspender el fármaco tras unos 3 a 6 meses de tratamiento sin recurrencia de la diarrea; sin embargo, en la mayoría es necesario continuar con colestiramina, un fármaco que se ha mostrado muy eficaz para mantener la remisión.

Los resultados de los dos estudios que han evaluado la eficacia de este fármaco en pacientes con absorción normal de ácidos biliares han producido resultados discordantes con respuestas del 20 y del 67%. Por ello, son necesarios estudios controlados con placebo.

## Probióticos

Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 29 pacientes con colitis colágena evaluó el tratamiento con *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium animalis lactis* durante 12 semanas, sin observar ningún beneficio respecto a placebo.

## Otros fármacos

El subsalicilato de bismuto es un prometedor fármaco, que ha demostrado ser útil en un estudio no controlado y en los resultados preliminares de un estudio controlado con placebo (dosis: 2 a 3 tabletas de 262 mg 3 veces al día). Sin embargo este medicamento no está comercializado en España.

Diferentes antibióticos (eritromicina, penicilina, metronidazol) han mostrado ser eficaces en series cortas no controladas de pacientes con colitis colágena. Estos fármacos deberían administrarse cuando los tratamientos previos han fracasado.

Algunos pacientes refractarios a los esteroides han sido tratados con inmunosupresores aunque la evidencia es limitada. Se han observado buenos resultados en algún estudio abierto con azatioprina (2 mg/kg/día). Existe un estudio retrospectivo en pacientes con colitis colágena con metotrexato como opción terapéutica, observando que 16 de los 29 pacientes presentaron una mejoría parcial y/o total de la clínica. La dosis utilizada fue entre 10-25 mg p.o. semanal. Sin embargo debe tenerse en cuenta los posibles efectos adversos de este medicamento. La utilización de infliximab y adalimumab en pacientes resistentes a múltiples fármacos es anecdótica, aunque con buenos resultados. En nuestra experiencia limitada de 2 pacientes con colitis colágena y diarrea grave tratadas con adalimumab se consiguió una buena respuesta clínica y biológica con normalización del hábito deposicional con un seguimiento de 8 meses (datos personales no publicados).

Por último, se ha utilizado octreótido (50-100 µg/8 h, s.c.) en casos con formas graves de diarrea.

## INDICACIONES QUIRÚRGICAS

En caso de síntomas incapacitantes y refractarios al tratamiento farmacológico, y tras descartar enfermedades asociadas que pueden ser causa de diarrea, podría estar indicada la realización de una derivación quirúrgica del tránsito intestinal mediante una ileostomía o la realización de una proctocolectomía total con ileostomía. Esta indicación debe valorarse individualmente para cada paciente.

## 324 PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El pronóstico global de la enfermedad es bueno, ya que las formas de diarrea que ponen en peligro la vida son muy raras, y que la diarrea cede en la inmensa mayoría de los pacientes, ya sea espontáneamente (cerca del 20%) o con una terapia adecuada. El curso clínico tras inducir la remisión clínica es benigno, y la mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos a largo plazo. Se observa recidiva clínica en sólo el 25-30% de los pacientes durante el seguimiento, con buena respuesta al tratamiento inicial. Algunos requieren tratamiento de mantenimiento. Por otro lado, la colitis microscópica no se ha asociado a un aumento de la mortalidad y no parece existir un potencial maligno.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
Uso de budesónida para inducir la remisión clínica en la colitis colágena	1a	A
Uso de budesónida para mantener la remisión en la colitis colágena	1a	A
Uso de budesónida para inducir la remisión en la colitis linfocítica	1b	A
Uso de mesalazina, colestiramina y prednisona para inducir la remisión clínica en la colitis colágena y la colitis linfocítica	2a	B
Uso de mesalazina y colestiramina para mantener la remisión clínica en la colitis colágena y la colitis linfocítica	2b	B
Uso de subsalicilato de bismuto para inducir la remisión en la colitis colágena	2b	B
Uso de antibióticos, azatioprina, metotrexato, infliximab	4	C

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Calabrese C, Fabbri A, Areni A, et al. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:809-14.
- Chande N, MacDonald JWD, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 2. Art. No.: CD003575. DOI: 10.1002/14651858.CD003575.pub5.
- Fernández-Bañares F, Salas A, Esteve M. Pitfalls and errors in the diagnosis of collagenous and lymphocytic colitis. *JCC*. 2008;2:343-7.
- Jawhari A, Talbot IC. Microscopic, lymphocytic and collagenous colitis. *Histopathology*. 1996;29:101-10.
- Miehlke S, Madish A, Karimi D, et al. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009;136:2092-100.
- Pardi DS. After Budesonide, what next for collagenous colitis. *Gut*. 2009;58:3-4.
- Pardi DS. Microscopic colitis: an update. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:860-70.
- Warren BF, Edwards CM, Travis SPL. 'Microscopic colitis': Classification and terminology. *Histopathology*. 2002; 40:374-6.
- Tangri V, Chande N. Microscopic colitis, an update. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:293-6.
- Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, Wickbom A, Eriksson S. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:7280-8.
- Ridell J, Hillman L, Chiragakis L, et al. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1589-93.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- La dosis de budesónida para el mantenimiento de la remisión en la colitis colágena en los ensayos clínicos es de 6 mg/día. No hay estudios que valoren la eficacia de dosis de 3 mg/día, que parecen ser eficaces en la práctica clínica habitual.
- La duración del tratamiento de mantenimiento en colitis colágena con 6 mg/día de budesónida en los ensayos clínicos ha sido de 6 meses. No hay datos sobre la eficacia y seguridad a más largo plazo.
- No hay datos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con budesónida en la colitis linfocítica.
- No existen estudios que valoren la eficacia para inducir y mantener la remisión de mesalazina en estudios controlados con placebo, tanto en colitis colágena como colitis linfocítica.



## Linfomas intestinales

A. López San Román y J. Villarrubia Espinosa

### DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Un linfoma intestinal (LI) es un tumor de estirpe linfoide que afecta de manera exclusiva o primaria al tubo digestivo, sin prejuzgar su origen o extensión. Este término se aplica sólo a los linfomas no hodgkinianos (LNH). Queda excluido de este epígrafe el linfoma de Hodgkin, ya que presenta características propias independientes de su localización y que es excepcionalmente escaso en el tubo digestivo. También se excluyen aquellos casos en los que el intestino queda afectado de manera secundaria en el curso de un linfoma de otro origen.

Clásicamente se han establecido 4 criterios para el diagnóstico de un linfoma gastrointestinal (Dawson) que están en buena parte aún vigentes:

1. Ausencia de adenopatía palpable en la exploración clínica.
2. Ausencia de adenopatías mediastínicas en una radiografía de tórax.
3. Recuento diferencial leucocitario normal.
4. Demostración de que la enfermedad se limita a intestino y ganglios adyacentes, sin afectación hepática ni esplénica.

En conjunto, los LNH del tubo digestivo son los linfomas extraganglionares más frecuentes, aunque a esta cifra contribuyen sobre todo los linfomas gástricos. Su frecuencia parece ir en aumento. En la mayor parte de los casos, se trata de tumores de estirpe B relacionados con el tejido linfoide asociado a mucosas (del inglés *mucosa associated lymphoid tissue* [MALT]).

Para el ámbito occidental, se puede estimar que su incidencia está en torno a 1 caso por 100.000 habitantes/año y suponen entre el 1 y el 4% de todos los tumores gastrointestinales. Por el contrario, la afectación gastrointestinal secundaria de un LNH aparece al menos en el 10% de ellos, llegando al 60% en los casos avanzados.

### CLASIFICACIÓN

La literatura acerca de los linfomas en general ha adolecido de una falta de uniformidad en los diagnósticos y clasificaciones. En el caso de los LI, esto no ha sido diferente. A lo largo de la historia, se han aplicado a éstos las sucesivas clasificaciones que la comunidad médica ha generado (Rappaport, Lennert, Working Formulation, Revised European American Lymphoma [REAL], OMS).

La gran mayoría de los LI son de tipo no hodgkinianos, con notable predominio de los de estirpe B. En el momento actual, el consenso internacional acepta que los LI se deben clasificar según el sistema propuesto por la OMS (WHO, 2008). En ella, frente a la simplicidad

clasificatoria clínica de la Working Formulation, se impone la más exacta pero más compleja clasificación anatomopatológica. Se define en ella cada linfoma por criterios morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos. Los intentos previos de clasificar los LI (Hall, 1988; Isaacson, 1989) han sido tenidos en cuenta, así como el concepto de MALT.

Aunque, en teoría, cualquier linfoma puede desarrollarse en esta localización, los más frecuentes son:

1. Linfoma B tipo MALT de zona marginal extranodal.
2. Linfoma T intestinal asociado a enteropatía.
3. Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID) y denominada también IPSID por sus siglas en inglés (incluye lo antes denominado enfermedad de cadenas pesadas alfa y linfoma mediterráneo).
4. Linfomas asociados a inmunodepresión.

328

La distribución de los LNH gastrointestinales varía según las distintas poblaciones. Así, mientras en EE.UU. predominan los de tipo MALT y el difuso B de célula grande, en Oriente Medio y la cuenca mediterránea predomina el LNH primario de intestino delgado; en África, el LNH de Burkitt intestinal es 50 veces más frecuente que en EE.UU.

### Linfoma B tipo MALT de zona marginal extranodal

Es una enfermedad de adultos que con frecuencia se asocia a enfermedades autoinmunes o inflamatorias (p. ej., la gastritis por *Helicobacter pylori*). Suele ser localizado, aunque se puede transformar en linfoma de células grandes. Se piensa que aparece sobre una inflamación crónica, y que al menos durante parte de su desarrollo precisa la continuación del estímulo antigénico para perpetuarse. En su histología es característica la presencia de las lesiones linfopiteliales por infiltración glandular.

### Linfoma T intestinal asociado a enteropatía

Deriva de los linfocitos T intraepiteliales. A pesar de su denominación, una gran parte de los pacientes no tiene historia previa de enteropatía clínica. Son escasos, propios del adulto y de naturaleza agresiva. Aparecen como un tumor ulcerado de yeyuno o íleon, con áreas vecinas de atrofia vellositaria.

### Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

Es una proliferación de células linfoides B que afecta de manera primaria y fundamental al sistema secretorio IgA, con secreción de moléculas IgA anormales que carecen de cadenas ligeras. Se trata de un cuadro más frecuente en el área mediterránea y Oriente Próximo (en áreas con frecuente infestación por enteropatógenos y de bajo nivel socioeconómico), que afecta a pacientes jóvenes (15-35 años), y que probablemente reconozca un origen infeccioso. Se discute más adelante con mayor extensión.

### Linfomas asociados a inmunodepresión

En las últimas propuestas de la OMS se decidió que no era necesaria una clasificación propia para estos linfomas, y que debe bastar con indicar los tipos específicos de linfomas que aparecen en la inmunodepresión, así como sus aspectos diferenciadores, quedando

encuadrados dentro de la clasificación como “Otros trastornos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia iatrogénica”. Sin embargo, sí se debe emplear una clasificación para el más amplio grupo de los trastornos linfoproliferativos postrasplante.

En diversas situaciones de inmunodepresión pueden desarrollarse linfomas que, independientemente de la causa de la inmunodepresión, tienden a presentar un alto porcentaje de formas extraganglionares, una de las cuales es la afectación digestiva.

Los casos más frecuentes son los observados en el sida y en el trasplante de órganos sólidos. En el primero, son la segunda neoplasia más frecuente, tras el sarcoma de Kaposi. En sus variantes de alto grado y grado intermedio sobre pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivos, constituye un indicador de esta enfermedad. Se trata de tumores por lo general agresivos, en general de estirpe B, y destaca el tipo difuso de células pequeñas no hendidas (tipo Burkitt). Sin embargo, en su localización intestinal suelen ser de tipo inmunoblástico de célula grande. El 90% de los pacientes se encuentran en estadio IV en el momento del diagnóstico, con frecuentes síntomas B. Destaca el aumento relativo de linfomas de colon y recto frente a lo observado en la población general. En el caso del trasplante de órganos sólidos, se trata en general de linfomas agresivos, con alta frecuencia de formas extranodales. Están relacionados con la inmunodepresión, y son tanto más frecuentes cuanto más intensa sea ésta (trasplante intestinal y de órganos torácicos). Parece que los regímenes inmunosupresores que contienen ciclosporina A son más propensos a asociarse a esta complicación.

329

## DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los LI afectan principalmente al intestino delgado, donde se localizan el 65-75% de los casos. La distribución anatómica se relaciona en parte con el tipo de tumor. Los linfomas MALT son más frecuentes en el intestino delgado terminal, y los asociados a enfermedad celíaca e IIPID prefieren localizaciones más proximales. Pueden ser localizados o difusos, y son multicéntricos en aproximadamente el 20% de los casos.

La presentación clínica depende obviamente de la localización y del tipo. En general, los síntomas B son escasos y aparecen en enfermedad de alto grado, con extensión ganglionar y afectación medular.

Los linfomas MALT de intestino delgado se presentan con más frecuencia como cuadros suboclusivos u oclusivos o como síndrome general. La perforación como primera presentación es posible, pero es más frecuente observarla en el curso de la evolución. Aunque puede existir un cierto grado de malabsorción, la presentación como síndrome malabsortivo es más clásica en la IIPID. En cuanto al linfoma asociado a enfermedad celíaca, aparece casi siempre en adultos (edad media: 50 años) tras un intervalo muy variable después del diagnóstico de ésta (de 2-3 meses a  $\geq 30$  años) y cursa en general como una reaparición de síntomas compatibles a los iniciales a pesar del cumplimiento de la dieta sin gluten, aunque pueden predominar otros síntomas escasos en la enfermedad celíaca no complicada como el dolor abdominal. Hay evidencias indirectas, pero muy convincentes, que señalan que el riesgo es mayor cuando no se lleva una dieta estricta sin gluten.

## ENFERMEDAD INMUNOPROLIFERATIVA DEL INTESTINO DELGADO

Desde los años sesenta, se comenzó a detectar un cuadro de LI asociado a malabsorción en el que la pared intestinal se encontraba infiltrada por plasmocitos de aspecto

benigno y, entre ellos, linfocitos malignos dispersos. A esto se denominó linfoma mediterráneo. Posteriormente se identificó la presencia en estos pacientes de moléculas anormales de IgA que carecían de cadenas ligeras. Se llamó a esta situación enfermedad de cadenas pesadas. Este panorama se confundía aún más ante la presencia de pacientes con transición desde formas benignas a malignas y de otros con presencia de cadenas pesadas, pero sin linfoma. Se alcanzó finalmente el consenso de denominar a este conjunto de entidades EIPID/IPSID. Se trata en definitiva de una proliferación de linfocitos B, con producción de moléculas anormales de IgA, carentes de cadenas ligeras, y que afecta única o fundamentalmente a intestino y ganglios mesentéricos. Trabajos recientes han relacionado esta entidad con la infección por *Campylobacter jejuni*, cuyo material genético se recupera de muestras de tejido procedente de pacientes con EIPID.

Histológicamente, se ha clasificado en tres estadios (Galian, 1977), según su grado de extensión, lo que afecta a las decisiones de tratamiento:

330

1. Estadio A, con infiltrado de células plasmáticas maduras, o mixto linfoplasmocitario, de la lámina propia; atrofia de vellosidades inconstante y variable.
2. Estadio B, con infiltrado plasmocitario o linfoplasmocitario atípico, con células parecidas a inmunoblastos que se extienden al menos hasta la submucosa; atrofia vellositaria subtotal o total.
3. Estadio C, proliferación linfomatosa que invade toda la pared intestinal.

A su vez, cada uno de estos estadios puede presentar invasión nodal local o distante, e incluso afectar a otros órganos, pero con conservación de las características citológicas del patrón intestinal.

Clínicamente predomina el síndrome de malabsorción, pudiendo aparecer edemas, acropaquias o masa abdominal. Los estudios radiológicos y la enteroscopia muestran engrosamiento de pliegues y dilatación difusa del intestino, a veces con úlceras.

En su diagnóstico, la clave es la demostración (preferiblemente por inmunoselección) de la presencia en suero u otros líquidos de cadenas pesadas alfa. Esto suele ser más fácil en estadios precoces. Sin embargo, en cualquier estadio se puede detectar este componente mediante inmunofluorescencia o tinciones de inmunoperoxidasa en la mucosa afectada.

En la actualidad se tiende a incluir la EIPID dentro de los linfomas MALT, debido sobre todo a la presencia de folículos reactivos mucosos y de lesiones linfoepiteliales.

## ESTADIFICACIÓN Y PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

La estadificación de los LNH permite diseñar adecuadamente el tratamiento y aventurar el pronóstico. Para una estadificación adecuada, deben tenerse en cuenta una serie de premisas:

1. Los linfomas pueden ser multicéntricos en un 20% de los casos.
2. La toma de biopsias debe ser múltiple, ya que un mismo tumor puede tener diferentes grados en distintas zonas.
3. Algunas entidades, como la poliposis linfomatosa múltiple, pueden afectar a estómago, intestino delgado y colon.
4. En algunos tumores MALT puede existir enfermedad sincrona.

5. La laparotomía se ha utilizado con frecuencia en la estadificación de estos tumores para eliminar la posibilidad de perforación durante el tratamiento (5-15%), pero hay que tener en cuenta que la mortalidad operatoria de la laparotomía de estadificación puede superar a la de la complicación que se intenta prevenir.

En general, se pueden enumerar una serie de acciones que resultan imprescindibles ante el diagnóstico de LI, con el objetivo de planificar adecuadamente el tratamiento:

1. Estudio histológico e inmunofenotipo de las muestras originales.
2. Exploración física completa que incluya el anillo de Waldeyer y la presencia de adenopatías, con investigación activa de cualquier lesión sospechosa.
3. Aspirado y biopsia medulares, con inmunotipificación.
4. Hemograma con recuento diferencial, lactatodeshidrogenasa sérica basal e inmunoelectroforesis de suero.
5. Radiografía de tórax y tomografía computarizada abdominal.
6. Gammagrafía con galio.
7. Documentación de enfermedades asociadas: estudio inmunológico, serología para VIH, estudio de enfermedad celíaca (incluyendo en linfomas T anticuerpos antiendomio y antigliadina y tipificación HLA-DQ2), y estudio de enfermedad inflamatoria intestinal.
8. Si no hay laparotomía de estadificación, se debe realizar estudio baritado de intestino delgado y endoscópico de tracto gastrointestinal superior y colon para descartar lesiones sincronas.
9. El papel de la ecoendoscopia en las lesiones accesibles no ha sido aún validado, pero estima correctamente la profundidad lesional.

331

Una vez obtenidos todos los datos, se estará en condiciones de clasificar el estadio del linfoma. Se emplea la clasificación de Ann Arbor, modificada por Musshoff, que está reflejada en la tabla 28-1.

## TRATAMIENTO

La visión clásica del tratamiento de los LI ha sido predominantemente quirúrgica. No obstante, en el momento actual, el abordaje terapéutico sobrepasa en mucho a la mera

**Tabla 28-1 Estadificación de los linfomas no hodgkinianos digestivos**

### **Estadio I**

Tumor limitado al tubo digestivo, sea con una localización única o con múltiples lesiones contiguas

### **Estadio II**

Tumor con extensión intraabdominal a ganglios:

II1: ganglios locales, paragástricos o paraintestinales

II2: ganglios distantes (mesentéricos, paraaórticos, paracavos, pélvicos o inguinales)

### **Estadio IIIE**

Penetración de la serosa con afectación por contigüidad de órganos o tejidos adyacentes

### **Estadio IV**

Afectación intestinal difusa o existencia de afectación supradiaphragmática o medular

escisión seguida de terapia de consolidación, y es obligado que el tratamiento sea multidisciplinario.

### Linfoma intestinal clásico de células B (linfoma MALT extranodal de zona marginal)

Es frecuente que este tumor se diagnostique a raíz de una laparotomía, por lo que en algunos casos, tras el estudio de la muestra quirúrgica y de la extensión, podemos encontrarnos ante estadios I y II en los que se ha extirpado completamente el tumor. El punto de vista clásico era que, de no haber enfermedad residual detectable, se había obtenido un tratamiento adecuado con la resección. En la actualidad, ante histologías muy favorables, se recomienda completar el tratamiento quirúrgico con radioterapia (20-25 Gy totales). Si se trata de histología agresiva, se recomienda asociar quimioterapia seguida de radioterapia. Esto se debe a que la aplicación de radioterapia local puede ir seguida de hasta un 60% de recidivas fuera del campo radiado. En estos casos, los regímenes más comúnmente usados se basan en combinaciones de ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina, bleomicina y metotrexato. No es posible, dado el corto número de pacientes y la variabilidad de las pautas sugeridas, indicar un tratamiento basado en la evidencia. La mejor recomendación que se puede hacer es que estos pacientes queden incluidos en ensayos clínicos multicéntricos que permitan consolidar resultados y conocimientos. En casos en los que la resección completa no sea posible o en otros más avanzados, en general se indica quimioterapia con regímenes que incluyan antraciclina. A veces se complementa con radioterapia.

332

### Poliposis linfomatosa múltiple

Esta entidad se inscribe dentro de los linfomas MALT, pero tiene ciertas características propias. Se presenta como enfermedad difusa, con múltiples lesiones polipoides que pueden afectar a cualquier porción del tubo digestivo. La histología recuerda a la zona del manto del folículo linfoide. Sus células expresan marcadores B y T, y frecuentemente afecta a localizaciones extraintestinales. En estos pacientes se hace siempre necesaria la quimioterapia con regímenes basados en antraciclina. Quizás haya un papel para el trasplante medular autólogo tras la primera remisión.

### Linfoma T asociado a enfermedad celíaca

Se trata de un linfoma de células T, con predominio más proximal que el de los linfomas MALT. Aunque el tratamiento no varía, hay que señalar que se trata, por lo general, de tumores más agresivos, con alta frecuencia de perforación y peor pronóstico.

### Linfomas asociados a inmunodepresión

En los linfomas asociados a sida, el tratamiento de elección es quimioterápico, con alta frecuencia de intolerancia, infecciones y perforaciones. El pronóstico es malo, aunque la muerte es con frecuencia debida a causas diferentes al linfoma.

Para los asociados a inmunodepresión no existe un tratamiento específico. En formas locales y de bajo grado, la resección asociada a una disminución de la inmunodepresión (o incluso a su retirada en trasplantes de órganos no vitales) puede ser suficiente. A pesar de la probable implicación de virus (Epstein-Barr) en su etiopatogenia, los tratamientos anti-

rales no han sido uniformemente eficaces. Es más frecuente, sin embargo, que se trate de formas agresivas. En ellas, se empleará quimioterapia, aunque los resultados son malos (respuesta del 50 %, alta frecuencia de intolerancias e infecciones).

### Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado y entidades relacionadas

En las formas iniciales (estadio A) se ha usado con frecuencia tratamiento antibiótico asociado o no a esteroides, obteniendo remisiones a veces duraderas y con índices de respuesta entre el 30 y el 60%. Las pautas empleadas son muy variables, pero destaca el tratamiento con tetraciclina de 250 mg/6 h, metronidazol o metronidazol más ampicilina. La implicación reciente de *C. jejuni* en esta entidad quizás haga que en el futuro las pautas de tratamiento cambien, pero de momento es conveniente ceñirse a la experiencia disponible. La respuesta suele ser espectacular en lo referente a la malabsorción asociada. Los tratamientos deben prolongarse (en el caso de las tetraciclinas, hasta 6 meses). Se recomienda valorar precoz e insistentemente la presencia de enfermedad avanzada, sobre todo ante malas respuestas clínicas. También es necesario un estrecho seguimiento clínico. Los no respondedores o los afectados por formas avanzadas pueden ser tratados mediante irradiación abdominal total o, más frecuentemente, quimioterapia. En ese caso se usan pautas similares a las descritas en el caso de los linfomas MALT. Se pueden esperar índices de remisión completa en torno al 60%. Es importante, en opinión de algunos, asociar tratamiento antibiótico aunque se use quimioterapia.

333

### Aspectos novedosos: erradicación de *H. pylori* en linfomas colónicos y de intestino delgado y de *C. jejuni* en la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

El tratamiento de los linfomas gástricos indolentes de bajo grado mediante erradicación de *H. pylori* es ya una aproximación aceptada. Menos explicable es el efecto de esta erradicación sobre linfomas de yeyuno y colon, comunicado hasta ahora en la literatura. Esta opción debe ser valorada, por el momento, muy prudentemente. Lo mismo se puede decir de la erradicación de *C. jejuni* en la EIPID.

## SEGUIMIENTO

El pronóstico de estas entidades, en general, viene condicionado por determinados factores. Las cifras globales pueden estar en una supervivencia entre el 45 y el 65% a los 5 años. Sin embargo, hay claras diferencias según subgrupos. Así, es peor en pacientes con estadio avanzado, mayor edad, afectación del estado funcional y linfomas de estirpe T. En la enfermedad localizada (estadios I y II), la asociación de tratamiento quirúrgico es el mejor predictor de supervivencia. Es preciso remarcar el peor pronóstico de los linfomas de estirpe T, ya que, comparados con los B, se suelen encontrar en estadios más avanzados, con pacientes en peor estado general, se perforan con más frecuencia, y alcanzan menos veces la remisión completa.

Una vez completado el tratamiento, el paciente debe ser revisado frecuentemente (cada 3 meses) y repetir las pruebas que fueron positivas al diagnóstico cada 3 a 6 meses. Se considerará que un paciente está en remisión completa si todas las localizaciones inicialmente afectadas por linfoma permanecen libres, con normalización de todos los hallazgos de labo-

ratorio y radiológicos relacionados con el linfoma, por un período mínimo de un mes después del tratamiento. Se habla de remisión parcial si la reducción sobrepasa el 50%.

### Grado de recomendación terapéutica

En el estado actual de la investigación clínica, en este Capítulo no hay suficiente evidencia para sistematizarla y, por tanto, las recomendaciones se fundan sobre todo en la experiencia clínica y en opiniones de expertos o grupos de consenso (nivel de evidencia: 3-4; grado de recomendación: C-D); aunque en algunos puntos concretos existen algunos ensayos controlados o estudios observacionales de calidad, como se ha señalado en el texto.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Amer MH, El-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology*. 1994;106:846-58.
- Burkard PG, Lance P. Mucosa-associated lymphoid tissue and other gastrointestinal lymphomas. *Curr Opin Gastroenterol*. 2000;16:107-12.
- Coiffier B, Thieblemont C, Felman P, Salles G, Berger F. Indolent nonfollicular lymphomas: characteristics, treatment and outcome. *Semin Hematol*. 1999;36:1198-2085.
- Crump M, Gospodarowicz M, Shepherd FA. Lymphoma of the gastrointestinal tract. *Semin Oncol*. 1999;26:324-37.
- Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Oncol*. 2003;21:2740-6.
- D'Amore F, Brincker H, Gronbaek K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation, features and prognosis. *J Clin Oncol*. 1994;12:1673-84.
- Fine KD, Stone MJ. Alpha-heavy chain disease, mediterranean lymphoma and immunoproliferative small intestine disease. A review of clinicopathological features, pathogenesis and differential diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1139-52.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia November 1997. *J Clin Oncol*. 1999;17:3835-49.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-92.
- Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol*. 1999;36:139-41.
- Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. 2004;350:239-48.
- Lee J, Kim WS, Kim K, et al. Intestinal lymphoma: exploration of the prognostic factors and the optimal treatment. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:339-44.
- Turowski GA, Basson MD. Primary malignant lymphoma of the intestine. *Am J Surg*. 1995;169:433-41.
- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>a</sup> ed. Lyon: IARC Press; 2008.



# Tumor y síndrome carcinoide

I. Elizalde Apestegui y F. Borda Celaya

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

335

Los tumores carcinoideos son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de las células de Kulchitsky, que se caracterizan por la producción de aminas biógenas y hormonas polipeptídicas. La mayoría se localizan en el tracto gastrointestinal. Clásicamente se han clasificado según su presumible origen en las divisiones embriológicas del tracto digestivo: a) carcinoideos de intestino anterior o cefálico: originados en esófago, estómago, duodeno, sistema biliar, páncreas, bronquios, pulmón y timo; b) carcinoideos de intestino medio: originados en yeyuno, íleon, divertículo de Meckel, apéndice y colon ascendente, y c) carcinoideos de intestino posterior o caudal: originados en colon transversal, descendente y recto. Posteriormente se han creado diversas clasificaciones en función de sus características histológicas. Así, basándose en el grado de diferenciación, la clasificación de la OMS en el año 2000 adoptó los términos de tumor neuroendocrino (TNE) y carcinoma neuroendocrino, distinguiendo entre TNE bien diferenciado (se aplica al tumor carcinoide), carcinoma neuroendocrino bien diferenciado (carcinoide atípico), carcinoma neuroendocrino de alto grado y carcinoma mixto endocrino-exocrino. Los TNE además se clasifican en función de la actividad proliferativa (midiendo el número de mitosis por 10 campos de gran aumento y/o el índice Ki-67) siendo de grado 1 (G1) cuando presentan 1 mitosis y/o  $Ki-67 \leq 5$ , G2 si 2-20 mitosis y/o  $Ki-67 3-20$  y G3 si  $> 20$  mitosis y/o  $Ki-67 > 20$ . Posteriormente se ha adoptado también la clasificación TNM para los tumores neuroendocrinos.

Los carcinoideos gástricos se han clasificado en tres grupos:

- Tipo 1: asociados a gastritis crónica atrófica tipo A (GAC-A).
- Tipo 2: carcinoideos asociados a síndrome de Zollinger-Ellison, sobre todo en el contexto de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1).
- Tipo 3: esporádicos.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento del tumor carcinoide

#### *Carcinoideos gástricos*

Los carcinoideos gástricos tipo 1 y 2 se han relacionado con una situación de hipergastrinemia, secundaria en el primer caso a hipoclorhidria y en el segundo a la producción de gastrina por el gastrinoma. En estos casos el tratamiento depende del tamaño y el número

de lesiones. En las lesiones menores de 1 cm, en escaso número (5 o menos) y sin invasión de la muscular propia, se ha recomendado la resección endoscópica, realizando controles endoscópicos con toma de biopsias cada 6-12 meses y, en caso de recurrencia, escisión local quirúrgica, y en el tipo 1 también antrectomía (para reducir la hiperplasia de las células ECL (*enterocromafin like*) y en consecuencia los niveles de gastrina, efectivo en el 80% de los casos y sin que se pueda establecer previamente el modo de diferenciar aquellos carcinoides sensibles al estímulo de la gastrina respecto a aquellos cuyo crecimiento es independiente de éste). En las lesiones múltiples (más de 5) o mayores de 1 cm, se ha propuesto la escisión local junto con antrectomía, y gastrectomía total si en el seguimiento se observa recurrencia. Si en el momento del diagnóstico existe crecimiento invasivo o afectación de ganglios linfáticos también se ha aconsejado la gastrectomía. No obstante, la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) en su Conferencia de Consenso de 2005 ha recomendado seguimiento endoscópico anual en los tumores menores de 1 cm, resección endoscópica para los mayores de 1 cm con un máximo de 6 lesiones sin invasión de la muscular propia y en el resto escisión local quirúrgica. Los carcinoides esporádicos requieren un tratamiento agresivo con resección en bloque, incluyendo ganglios linfáticos regionales.

La ultrasonografía endoscópica (USE) es de gran utilidad en la selección de los candidatos a tratamiento endoscópico, pues permite valorar el tamaño y la profundidad en la pared, además de proporcionar una mayor seguridad y eficacia en su realización y ser útil para el seguimiento.

En los carcinoides tipo 1 y 2 se han empleado también los análogos de somatostatina, por su capacidad para reducir la hiperplasia de las células ECL, los niveles de gastrina y cromogranina A. Después de 6-12 meses de tratamiento con acetato de octreótido de acción prolongada (20-30 mg/mes) o lanreótido (90 mg/mes) se ha observado la desaparición del tumor o una disminución en el tamaño y el número de lesiones. Algunos autores han sugerido esta opción de tratamiento como alternativa al seguimiento endoscópico e incluso a la resección endoscópica en carcinoides tipo 1, múltiples y < 1 cm sin invasión de la muscular propia.

### *Carcinoides de intestino delgado*

Requieren tratamiento quirúrgico con resección de la máxima masa tumoral posible, que incluya el segmento intestinal, mesenterio y ganglios linfáticos adyacentes, debido a las frecuentes recidivas. Estos tumores suelen cursar con dolor abdominal en relación con obstrucción o isquemia intestinal, por lo que el tratamiento quirúrgico está indicado aun en presencia de metástasis hepáticas. Se debe realizar una exhaustiva búsqueda de lesiones porque frecuentemente son multicéntricos.

Si la resección intestinal no es posible puede intentarse la realización de un *bypass*.

### *Carcinoides apendiculares*

El tratamiento de los tumores apendiculares depende de diversos factores. En los menores de 1 cm el tratamiento de elección es la apendicectomía simple, mientras que en los mayores de 2 cm se debe practicar una hemicolectomía derecha con linfadenectomía. En los tumores entre 1 y 2 cm el tratamiento debe ser individualizado. Así, en tumores próximos a la base del apéndice, con invasión vascular o de los linfáticos de la submucosa y/o infiltración del mesoapéndice, y si los márgenes son positivos o dudosos, se aconseja practicar una hemicolectomía derecha (en pacientes mayores de 60 años o con elevado riesgo quirúrgico puede ser adecuada la apendicectomía). También se recomienda hemicolectomía derecha en tumores de alto grado, en adenocarcinoides y si hay metástasis en ganglios linfáticos.

### *Carcinoides de colon*

Los menores de 2 cm pueden ser tratados mediante escisión local quirúrgica o mediante resección endoscópica (especialmente si son lesiones pediculadas), mientras que los mayores de 2 cm requieren resección de colon.

### *Carcinoides de recto*

La elección del tratamiento depende básicamente del tamaño tumoral. En los menores de 1 cm la escisión local quirúrgica suele ser apropiada. Ésta puede realizarse mediante escisión transanal o con microcirugía transanal endoscópica que tiene mayor probabilidad de conseguir márgenes de seguridad y además puede tratar tumores de recto alto. Si el tumor es mayor de 2 cm se debe practicar una resección abdominoperineal o resección anterior baja (en función de la localización del tumor) con linfadenectomía. En los tumores entre 1 y 2 cm de diámetro el tratamiento es controvertido. Aunque la mayoría puede ser tratado mediante escisión local, se recomienda practicar procedimientos quirúrgicos más extensos si existe invasión de la muscular propia y también, según algunos autores, en caso de ulceración o umbilicación del tumor, fijación en el examen digital, invasión de ganglios linfáticos, invasión perineural, atipia histológica o síntomas en el momento del diagnóstico. No obstante, tanto la edad como las condiciones del paciente son básicas en la elección del tratamiento.

Los tumores menores de 1 cm que no atraviesan la submucosa y en ausencia de metástasis hepáticas o ganglionares, también pueden ser tratados mediante resección endoscópica. La USE es fundamental para una adecuada selección de los pacientes. Son diversas las técnicas endoscópicas que se han empleado pero no se ha determinado cuál es la de elección. La más utilizada ha sido la resección con asa de polipectomía, aunque con éste método con frecuencia hay afectación de los bordes de resección. Por ello se han buscado otros métodos como la resección previa inyección de solución salina y/o adrenalina diluida submucosa, o previa aspiración de la lesión en el interior de un sobretubo, o resección previa ligadura con bandas elásticas, entre otros. Más recientemente se está empleando la disección endoscópica submucosa que permite una resección en bloque que incluye la submucosa, con lo que se puede realizar un estudio histológico más completo. La resección endoscópica puede considerarse curativa si el tumor es bien diferenciado, es extirpado en una sola pieza, está limitado a la submucosa, no hay afectación de los márgenes de resección, ni invasión vascular o linfática. En caso contrario se recomienda cirugía con linfadenectomía, aunque en el caso de afectación de los márgenes algunos autores consideran útil la microcirugía transanal endoscópica.

337

### **Tratamiento del síndrome carcinoide**

El tratamiento de este síndrome depende fundamentalmente de la gravedad de la sintomatología.

### *Medidas generales*

Se recomienda una dieta hipercalórica, rica en grasas, proteínas y vitaminas. Es importante administrar suplementos de niacina a dosis de 50 mg/12 h para evitar la aparición de una pelagra. Se debe evitar el ejercicio físico y alimentos como queso, chocolate, café y alcohol, ya que pueden desencadenar crisis carcinoideas.

### Tratamiento médico

Para el control sintomático de los pacientes se han empleado diversos fármacos con acción antiserotoninérgica. Ciproheptadina, a dosis de 4-8 mg p.o. 3 veces al día, es eficaz en el control de la diarrea, aunque no desciende los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y rara vez alivia la rubefacción. Aunque también puede producir trastornos psiquiátricos, sus efectos secundarios más frecuentes (sequedad de boca, inestabilidad, náuseas, vómitos, sedación) son tolerables.

Otros fármacos empleados para el tratamiento de la diarrea son loperamida y difenoxilato. Más recientemente se han utilizado antagonistas 5-HT<sub>3</sub> específicos como ondansetrón, tropisetron y alosetron que reducen la diarrea asociada a carcinoide, aunque no parecen afectar la excreción de 5-HIAA. Ondansetrón se ha empleado a dosis de 4-8 mg 3 veces al día, tropisetron a dosis de 5 mg 3 veces al día y con alosetron se requieren dosis de al menos 2 mg 2 veces al día.

**338** Los análogos de somatostatina son los fármacos de elección en el tratamiento del síndrome carcinoide. Consiguen un descenso de los niveles de 5-HIAA, controlando la rubefacción y el broncospasmo en el 90% de los casos, y la diarrea, en el 80%. Algunos estudios han demostrado un efecto antitumoral, con estabilización e incluso regresión del tamaño del tumor. Con el tiempo puede desarrollarse taquifilaxia, por lo que sólo está indicado en síntomas severos. Aunque los efectos secundarios más frecuentes son anorexia, náuseas, vómitos, flatulencia, esteatorrea, inestabilidad y dolor en el lugar de la inyección, en general son bien tolerados. A largo plazo favorecen la aparición de barro biliar y coleditiasis. Octreótido se administra a dosis de 100-600 µg al día divididas en 2-4 dosis por vía subcutánea. También pueden emplearse otros preparados de liberación prolongada, con similar eficacia, como acetato de octeótido de larga duración, que se administra por vía intramuscular a dosis de 20-30 mg cada 4 semanas, lanreótido MP (micropartículas) administrado a dosis de 30 mg i.m. cada 7-14 días y lanreótido ATG (autogel) que se administra a dosis de 60-120 mg s.c. cada 4-6 semanas. Antes del empleo de estas preparaciones se aconseja administrar durante unos días octreótido subcutáneo para ver la tolerancia. Pariseótido es otro análogo en fase de investigación con alta afinidad por todos los receptores de somatostatina.

En pacientes que no han respondido a octreótido se ha empleado interferón alfa (INF-α), a dosis de 3-9 MU s.c. 3-5 veces por semana, aunque no está bien establecida la dosis ni la duración del tratamiento. En los estudios realizados se ha observado un descenso de las concentraciones de 5-HIAA en el 25-60% de los pacientes y una respuesta tumoral en el 11-20%, con una mejoría sintomática en el 70%, que se mantiene una media de 7 semanas. Los efectos secundarios más frecuentes son generalmente leves, pero puede provocar otros más graves como trastornos tiroideos, exacerbación de procesos autoinmunes, depresión y otros trastornos psiquiátricos y supresión de médula ósea. Por ello, se debe individualizar en cada caso la dosis y realizar un estrecho control de los pacientes. Actualmente se está evaluando el IFN pegilado.

### Análogos de somatostatina marcados radiactivamente

Los carcinoides expresan receptores específicos de membrana, como los receptores de somatostatina, lo cual permite su identificación, localización y la aplicación de tratamientos. Esto se basa en el empleo de péptidos sintéticos análogos de la somatostatina marcados radiactivamente ([<sup>111</sup>I-DTPA<sup>0</sup>]-octreótido, [<sup>90</sup>Y-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]-octreótido, [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]-octreotato, [<sup>111</sup>I-DOTA]-lanreótido, [<sup>90</sup>Y-DOTA<sup>0</sup>]-lanreótido) que gracias a su elevada afinidad por los receptores de somatostatina y tras la unión a éstos son internalizados en la célula y retenidos en el tumor. Es una opción de tratamiento para tumores inoperables o con metás-

tasis con alto nivel de captación mediante OctreoScan®, consiguiendo una mejora sintomática en el 50-75% de los casos, una respuesta bioquímica en el 25% y una respuesta tumoral objetiva hasta en un 35% (según el radiofármaco utilizado). Los principales efectos tóxicos son la mielosupresión y la insuficiencia renal.

### *<sup>131</sup>I-metaiodobenzilguanidina*

Metaiodobenzilguanidina (MIBG) es un análogo de catecolamina que puede ser incorporado a los gránulos de neurosecreción de las células tumorales neuroendocrinas. El 60-70% de los carcinoides captan MIBG, que puede ser cargada radiactivamente con <sup>123</sup>I y utilizada con fines diagnósticos o con <sup>131</sup>I con fines diagnósticos y terapéuticos. Consigue una paliación significativa de los síntomas, reduciendo las necesidades de somatostatina, disminuye los niveles de 5-HIAA y se ha observado respuesta tumoral en el 10-15%. Puede tener un papel en pacientes con tumores con captación en la gammagrafía con MIBG, sin respuesta a somatostatina y quimioterápicos.

339

### *Tratamiento quirúrgico*

La resección de las metástasis hepáticas se puede plantear cuando existen metástasis hepáticas aisladas y accesibles, o cuando se localizan en un solo segmento o lóbulo. Aunque son pocos los pacientes candidatos a resección quirúrgica, pues la mayoría tienen metástasis extensas, múltiples o bilobares, el beneficio de la cirugía ha sido reconocido. Se ha observado que la resección de más del 90% del volumen tumoral disminuye los niveles de 5-HIAA y/o demás productos de secreción tumoral, consiguiendo un alivio sintomático o facilitando el control de los síntomas en más del 90% de los pacientes, aumenta los intervalos libres de enfermedad y obtiene un beneficio en términos de supervivencia (60-80% a los 5 años).

La ligadura quirúrgica de la arteria hepática podría también realizarse en caso de metástasis hepáticas no reseccables.

El trasplante ortotópico hepático podría ser una opción en pacientes muy seleccionados, con un volumen tumoral hepático < 50% y con enfermedad estable en el período pretrasplante, con síntomas graves que no responden a otros tratamientos, siempre que no exista evidencia de enfermedad extrahepática. Se ha reportado un alivio sintomático en el 90% de los pacientes y una supervivencia a los 5 años del 70%. Se ha sugerido que el índice Ki-67 y la E-cadherina son factores pronósticos de primera línea de gran utilidad en la selección de los pacientes.

### *Embolización angiográfica*

La embolización angiográfica de la arteria hepática produce la necrosis de las metástasis hepáticas, con lo que se consigue una reducción de la concentración de 5-HIAA en torno al 65-80% de los casos, con un alivio sintomático en el 50% durante una media de 6,5 meses. Tiene menor morbimortalidad y menor dificultad técnica que la ligadura quirúrgica de la arteria hepática y puede ser repetida si se produce la recanalización de la arteria.

### *Quimioembolización*

El tratamiento combinado mediante quimioterapia y embolización angiográfica de la arteria hepática puede conseguir un descenso en los niveles de 5-HIAA mayor del 50% en el 57-90% de los pacientes, una respuesta sintomática en el 60-100%, y una respuesta

tumoral en el 33-80% con una duración de 6-42 meses. El quimioterápico más empleado ha sido doxorubicina, aunque también se han empleado estreptozotocina y doxorubicina combinada con cisplatino y mitomicina.

### *Técnicas de ablación*

Técnicas ablativas como la crioterapia, la braquiterapia guiada por tomografía computarizada (TC), la inyección percutánea de etanol o la radiofrecuencia, pueden ser utilizadas para destruir metástasis hepáticas no resecables y conseguir una paliación de los síntomas. También pueden emplearse en malos candidatos quirúrgicos y como tratamiento de la enfermedad hepática recurrente tras la cirugía. La radiofrecuencia puede aplicarse además por laparoscopia o durante la cirugía abierta como tratamiento adyuvante a la resección hepática para tratar metástasis profundas o en localizaciones no subsidiarias de resección o en metástasis pequeñas y múltiples. Se ha observado un alivio sintomático en el 95% de los pacientes, y un control completo de los síntomas en el 80%.

340

### *Quimioterapia*

Diversos fármacos citotóxicos, solos o en combinación, se han utilizado para el tratamiento del síndrome carcinoide, aunque la respuesta de este tipo de tumor es menor que la observada por otros tumores neuroendocrinos. Los agentes más empleados son estreptozotocina combinada con 5-fluorouracilo, con doxorubicina, con ciclofosfamida o con lomustina, consiguiendo regresión tumoral hasta en un 35-40%. Se está evaluando oxiloplatino. Dado los importantes efectos secundarios la quimioterapia sistémica está indicada únicamente cuando ha fallado el tratamiento biológico o no es posible el tratamiento local, en pacientes con síntomas incapacitantes, y en casos de progresión rápida. También se ha aconsejado cuando presentan deterioro de la función hepática, evidencia clínica de enfermedad cardíaca o niveles urinarios de 5-HIAA superiores a 150 mg/día. En este caso la pauta más recomendada es la combinación de estreptozotocina más 5-fluorouracilo. En pacientes con tumores mal diferenciados o con alta actividad proliferativa, dado el mal pronóstico y la rápida progresión de la enfermedad, se aconseja cisplatino más etopósido y en este caso se plantea como primera línea de tratamiento.

### *Radioterapia*

La radiación externa puede resultar eficaz en la paliación de los síntomas por metástasis óseas o en el sistema nervioso central.

### *Tratamientos combinados*

Otras alternativas de tratamiento combinan diversas terapias como octreótido con INF- $\alpha$ , INF- $\alpha$  con embolización angiográfica, INF- $\alpha$  con quimioterapia y quimioterapia con embolización angiográfica.

### *Tratamientos en estudio*

Diversas terapias se encuentran en fase de investigación como la radioembolización arterial, los fármacos antiangiogénicos, los inhibidores de mTOR y los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico entre otros.

Tabla 29-1 Algoritmo de tratamiento de los tumores carcinoides

**Carcinoides gástricos (EC: 4, GR: C):**

- Asociados a GCA (tipo 1) y SZE (tipo 2)
  - ≤1 cm y ≤ 5 lesiones sin invasión de la muscular propia\*: resección endoscópica.
  - Si recurrencia: escisión local quirúrgica y en el tipo 1 antrectomía
  - > 1 cm y/o > 5 lesiones\*: escisión local quirúrgica y en el tipo 1 antrectomía. Si recurrencia: gastrectomía
- Crecimiento invasivo o afectación de ganglios linfáticos: gastrectomía total

\*Según ENETS: seguimiento endoscópico si ≤ 1 cm, resección endoscópica si > 1 cm  
 ≤ 6 lesiones sin invasión de la muscular propia y escisión local si > 6 lesiones > 1 cm

- Esporádicos (tipo 3): resección en bloque con linfadenectomía

**Carcinoides de intestino delgado (EC: 1c, GR: A):**

- Resección de la máxima masa tumoral, incluso si metástasis hepáticas

**Carcinoides apendiculares (EC: 1c, GR: A):**

- Tumor < 1 cm: apendicectomía
- Tumor 1 – 2 cm: individualizar tratamiento
  - Tumor próximo a base de apéndice, invasión vascular o de linfáticos submucosos, infiltración del mesoapéndice, márgenes positivos o dudosos:
    - Hemicolectomía derecha (pacientes jóvenes sin riesgo quirúrgico)
    - Apendicectomía (se puede valorar en pacientes > 60 años y/o con riesgo quirúrgico)
  - Tumor de alto grado, metástasis en ganglios linfáticos o adenocarcinoides:
    - hemicolectomía derecha con linfadenectomía
- Tumor > 2 cm: hemicolectomía derecha con linfadenectomía

**Carcinoides de colon (EC: 4, GR: C):**

- Tumor < 2 cm: escisión local quirúrgica o resección endoscópica
- Tumor > 2 cm: resección de colon

**Carcinoides rectales (EC: 1c, GR: A):**

- Tumor < 1 cm
  - Escisión local quirúrgica
  - Resección endoscópica: si no atipia histológica, invasión de la muscular propia, metástasis hepáticas ni ganglionares
- Tumor de 1-2 cm
  - Escisión local quirúrgica
  - Resección quirúrgica (resección abdominoperineal o resección anterior baja): si invasión de la muscular propia, invasión de ganglios linfáticos, ulceración, umbilicación o fijación tumoral, atipia histológica, síntomas
- Tumor > 2 cm: resección quirúrgica

EC: evidencia científica; GR: grado de recomendación; GCA: gastritis crónica atrófica; SZE: Síndrome de Zollinger-Ellison; ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society.

**Prevención y tratamiento de la crisis carcinoide**

El tratamiento de la crisis carcinoide se basa en la administración de 100-500 µg de octreótido por vía intravenosa en bolo, seguido de 50 µg cada hora hasta conseguir el control de la crisis. No obstante, antes de cualquier intervención quirúrgica, procedi-

Tabla 29-2 Algoritmo de tratamiento del síndrome carcinoide

**Metástasis hepáticas resecables (EC: 1c, GR: A):**

Resección quirúrgica curativa/paliativa

**Metástasis hepáticas no resecables:**

– Síntomas leves-moderados: loperamida, difenoxilato, ciproheptadina

– Síntomas graves:

Tratamiento médico (EC: 1b, GR: A): análogos de la somatostatina (primera línea) y otros fármacos (INF, antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, INF más octreótido)

Tratamiento local (EC: 1c, GR: A): embolización angiográfica, quimioembolización, terapia ablativa (radiofrecuencia, inyección percutánea de etanol)

Radiofármacos: metástasis con alto nivel de captación en estudios gammagráficos

Quimioterapia (EC: 1b GR: A)

Sin respuesta a análogos de somatostatina, no es posible tratamiento local, síntomas incapacitantes, progresión rápida de la enfermedad, deterioro de la función hepática, evidencia clínica de enfermedad cardíaca, ácido 5-hidroxiindolacético urinario &gt; 150 mg/día: estreptozotocina más 5-fluorouracilo

Tumores mal diferenciados, alta actividad proliferativa: cisplatino más etopósido (primera línea)

Trasplante ortotópico hepático: sin respuesta a otros tratamientos, ausencia de enfermedad extrahepática, volumen tumoral &lt; 50%, enfermedad estable (EC: 4, GR: C)

EC: evidencia científica; GR: grado de recomendación; INF: interferón.

342

miento endoscópico, técnica de ablación, administración de quimioterapia o embolización de arteria hepática se debe administrar en las 24-48 h previas, octreótido a dosis de 150-250 µg s.c. cada 6-8 h, con el fin de prevenir su aparición. Si no es un procedimiento urgente se aconseja comenzar 2 semanas antes con el octreótido, a dosis de 100 µg s.c. 3 veces al día (si el paciente ya estaba siendo tratado con análogos de somatostatina, continuar con la medicación). Durante la intervención se recomienda administrar por vía intravenosa octreótido a dosis de 50 µg/h, comenzando la infusión antes de la anestesia. Se aconseja continuar tras la cirugía, reduciendo lentamente en la primera semana hasta suspender. También se ha aconsejado evitar fármacos que liberen histamina o activen el sistema nervioso simpático (en caso de hipotensión evitar adrenérgicos).

Cuando se trata de crisis carcinoide atípica, además de octreótido puede ser necesaria la administración de fármacos anti-H<sub>1</sub> o anti-H<sub>2</sub>, incluso en algunas situaciones puede requerirse tratamiento con dexametasona.

### Tratamiento de la enfermedad cardíaca

Requiere tratamiento médico para el control de la insuficiencia cardíaca derecha. El recambio valvular está indicado cuando la valvulopatía está muy evolucionada y la enfermedad neoplásica está resuelta o sigue un curso evolutivo lento.

### Selección del tratamiento

En las tablas 29-1 y 29-2 se muestra de forma esquematizada un algoritmo de tratamiento para los tumores carcinoide y para el síndrome carcinoide.

## Grado de recomendación terapéutica

Las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grados de recomendación (GR) se incluyen en los algoritmos de tratamiento de las tablas 29-1 y 29-2, dada la dificultad en resumirlas en una única tabla debido a que: a) hay tratamientos de muy diverso tipo y muy heterogéneos; b) no todos los carcinoides son iguales según su localización, y c) la evidencia presente en la literatura es tremendamente dispersa y heterogénea.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1305-20.
- Delaunoy T, Rubin J, Neczyporenko F, Erlichman C, Hobday TJ. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:502-6.
- ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors. *Neuroendocrinology.* 2006;84:151-215.
- ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors. *Neuroendocrinology.* 2008;87:1-62.
- ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;90:159-233.
- Kaltsas GA, Papadogiorgaki D, Makras P, Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumors with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocrine-Related Cancer.* 2005;12:683-99.

343

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Es necesario debatir sobre cuál es el tratamiento más adecuado para los carcinoides gástricos tipo 1 < 1 cm: seguimiento endoscópico, resección endoscópica, análogos de somatostatina, antrectomía.
- Debería estudiarse cuál es la influencia real del grado histológico y actividad proliferativa en la actitud terapéutica de los tumores carcinoideos no metastásicos.
- De la misma forma, es también importante estudiar el tratamiento de los carcinoides rectales de 1-2 cm.





# Pólipos colorrectales y poliposis intestinal

M. Andreu García y A. Ferrández Arenas

345

## PÓLIPOS COLORRECTALES

### Definición

Es una terminología clínica o una descripción macroscópica para denominar un tumor o crecimiento localizado que protruye desde la pared hacia la luz intestinal. Se trata de una definición independiente de las características histológicas. Según la superficie de fijación pueden ser pediculados o sésiles. El número puede ser muy variable, cuando la presencia de pólipos es reducida suelen ser esporádicos y si el número es muy elevado se habla de poliposis intestinal. Se clasifican según su histología en neoplásicos y no neoplásicos (tabla 30-1).

### *Pólipos adenomatosos*

Los pólipos adenomatosos o adenomas colorrectales son neoplasias de las mucosas con potencial maligno. En la población occidental tienen una prevalencia del 40% en series endoscópicas y del 25% en series autópsicas. La secuencia adenoma-carcinoma es bien conocida y se acepta que más del 95% de los adenocarcinomas de colon proceden de un adenoma. Se localizan preferentemente en el colon, y en el intestino delgado son escasos. Es una proliferación no invasiva de células epiteliales. La OMS clasifica los adenomas en tubulares (menos de un 20% de componente vellosos), tubulovellosos y vellosos. Aproximadamente el 87% de los adenomas son tubulares, el 8% tubulovellosos y el 5% vellosos. Todos los adenomas tienen algún grado de displasia que puede ser de bajo o alto grado. El carcinoma in situ corresponde a la displasia de alto grado, en la cual los focos de neoplasia no superan la *muscularis mucosa* y, por lo tanto, no tiene capacidad para diseminarse, mientras que los pólipos malignos representan un adenoma con áreas de transformación carcinomatosa que se extienden a la capa submucosa y tienen capacidad de diseminación.

### *Pólipos hiperplásicos*

Su prevalencia oscila entre el 5 y el 11% en estudios autópsicos y del 30 al 70% en revisiones endoscópicas. Habitualmente son pequeños (2-5 mm), en escaso número y distribuidos en el recto-sigma y su aspecto es indistinguible del de los adenomas, se consideran como no neoplásicos y no se consideran lesiones premalignas. No obstante, en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de estos pólipos, y se sabe pueden tener

Tabla 30-1 Clasificación de los pólipos colorrectales

**Pólipos neoplásicos:**

- Adenomas
  - Tubulares
  - Tubulovelloso
  - Velloso
- Displasia en los adenomas
  - Bajo grado
  - Alto grado (carcinoma in situ)
  - Carcinoma invasor
- Pólipos aserrados
  - Pólipos hiperplásicos
    - Tipo células de Goblet
    - Tipo microvesicular
  - Adenoma sésil aserrado
  - Adenomas aserrados
  - Pólipos mixtos aserrados

**Pólipos no neoplásicos:**

- Pólipos hamartomatosos
- Agregados linfoides
- Pólipos inflamatorios

346

características histológicas y moleculares distintas que han obligado a describir una nueva clasificación (tabla 30-1).

### *Pólipos aserrados*

En la última década se han descrito los pólipos aserrados que mantienen una histología similar a la de los pólipos hiperplásicos pero con incremento en la concentración de células epiteliales de aspecto aserrado o dentado, puede identificarse presencia de displasia, susceptibilidad a la metilación del ADN (hMLH1) y presencia de mutaciones BRAF. Podrían ser responsables de los adenocarcinomas esporádicos con inestabilidad de microsátelites asociada a hipermetilación del promotor del gen *MLH1*. Se clasifican según sus características histológicas e incluyen a los pólipos mixtos que contienen componente hiperplásico y adenomatoso, tienen potencial de malignización, se identifican mutaciones somáticas en el gen *KRAS*, contienen displasia y pueden tener focos de adenocarcinoma (tabla 30-1).

### *Pólipos inflamatorios*

Son la consecuencia del proceso regenerativo de un foco inflamatorio, pueden identificarse en diferentes enfermedades del colon que cursan con procesos inflamatorios de la mucosa, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la esquistosomiasis crónica, la colitis amebiana o la disentería bacilar.

## Pólipos hamartomatosos

Son la proliferación de células maduras de la mucosa. Las dos entidades mejor conocidas son la póliposis juvenil y el pólipo de Peutz-Jeghers.

## DIAGNÓSTICO

La colonoscopia es la técnica de elección para el diagnóstico de los pólipos colorrectales. Es el patrón oro en la detección, localización, descripción del número y tamaño de los pólipos colorrectales. Además permite la exéresis o la realización de una biopsia en aquellos casos en que la exéresis no es posible. Tiene una sensibilidad superior a la del enema opaco. Tan importante es la colonoscopia como el estudio histológico del pólipo que permite clasificarlo y decidir el tratamiento y seguimiento que se debe recomendar.

347

## Clasificación según su gravedad

Tan sólo el 5% de los adenomas tienen riesgo de malignizar. La probabilidad de displasia de alto grado y de transformación carcinomatosa aumenta con el tamaño del pólipo, especialmente cuando son de más de 1 cm, si tienen componente vellosos, cuando los pólipos son múltiples y si la edad en el momento del diagnóstico es superior a 60 años.

Los pólipos mixtos precisan de seguimiento al igual que la poliposis hiperplásica (PH).

## Tratamiento endoscópico

Todos los pólipos de colon deben tratarse mediante la polipectomía endoscópica completa, ya que su aspecto macroscópico los hace indistinguibles, deben ser recuperados y proceder a su análisis histológico, describir el grado de displasia, evaluar la presencia o no de malignidad y en el caso en que exista definir la profundidad de la invasión de los tejidos, el grado de diferenciación celular, la afectación vascular y linfática y la existencia o no de invasión del margen de resección. En los pólipos planos la mucosectomía es la técnica de elección.

La polipectomía endoscópica de los adenomas colorrectales se ha demostrado que disminuye la incidencia de cáncer colorrectal (CCR) y es el tratamiento definitivo cuando se efectúa una resección completa.

## Indicación quirúrgica

La indicación quirúrgica es necesaria en un porcentaje reducido de casos. Debe ser el tratamiento inicial en adenomas sésiles de gran tamaño y con una base de implantación amplia, en los que un endoscopista experimentado no logra resecar. Igualmente deberá recomendarse tratamiento quirúrgico cuando el análisis histológico de un pólipo muestra invasión de la submucosa y además existen criterios de mal pronóstico como son: resección parcial del pólipo, carcinoma pobremente diferenciado, invasión vascular o lesión a menos de 2 mm del margen de resección.

## Complicaciones

La perforación y el sangrado son las dos complicaciones más frecuentes descritas en las colonoscopias. Con la polipectomía se aumenta el riesgo de las complicaciones, que son del 0,3% y el 1%, respectivamente.

## Prevención

### *Profilaxis primaria*

La mayoría de carcinomas colorrectales proceden de un adenoma, por lo tanto es razonable hacer las mismas recomendaciones que en la prevención del CCR. Se recomienda: a) moderar el consumo de carne roja, carne procesada, muy hecha o en contacto directo con el fuego; b) practicar una dieta baja en grasas y rica en frutas, vegetales, fibra, leche y productos lácteos; c) realizar ejercicio físico moderado; d) evitar el sobrepeso, y e) no consumir tabaco y alcohol.

### *Profilaxis secundaria o cribado*

348

El cribado debe dirigirse a la población asintomática, sin factores de riesgo adicionales, a partir de los 50 años. El método de cribado depende de varios factores, especialmente de la aceptabilidad y disponibilidad de recursos. Los métodos que se han demostrado eficaces son la detección de sangre oculta en heces anual o bienal, la sigmoidoscopia cada 5 años y la colonoscopia cada 10 años. La sigmoidoscopia y la colonoscopia son más sensibles para la identificación de pólipos.

### *Profilaxis terciaria o vigilancia*

La vigilancia correcta de los pacientes tras una polipectomía debe realizarse mediante colonoscopia, que deberá ser siempre completa y con una preparación eficaz. Va dirigida a identificar lesiones sincrónicas que pasaron desapercibidas en la primera exploración, así como lesiones metacrónicas. Los pacientes que desarrollan adenomas tienen una mayor probabilidad de presentar nuevas lesiones a lo largo del seguimiento, especialmente cuando la lesión inicial es múltiple, tiene un tamaño mayor de 1 cm, componente vellosa o presencia de displasia de alto grado. La periodicidad de la colonoscopia depende de los hallazgos iniciales y durante el seguimiento (fig. 30-1). También habrá que considerar los antecedentes familiares.

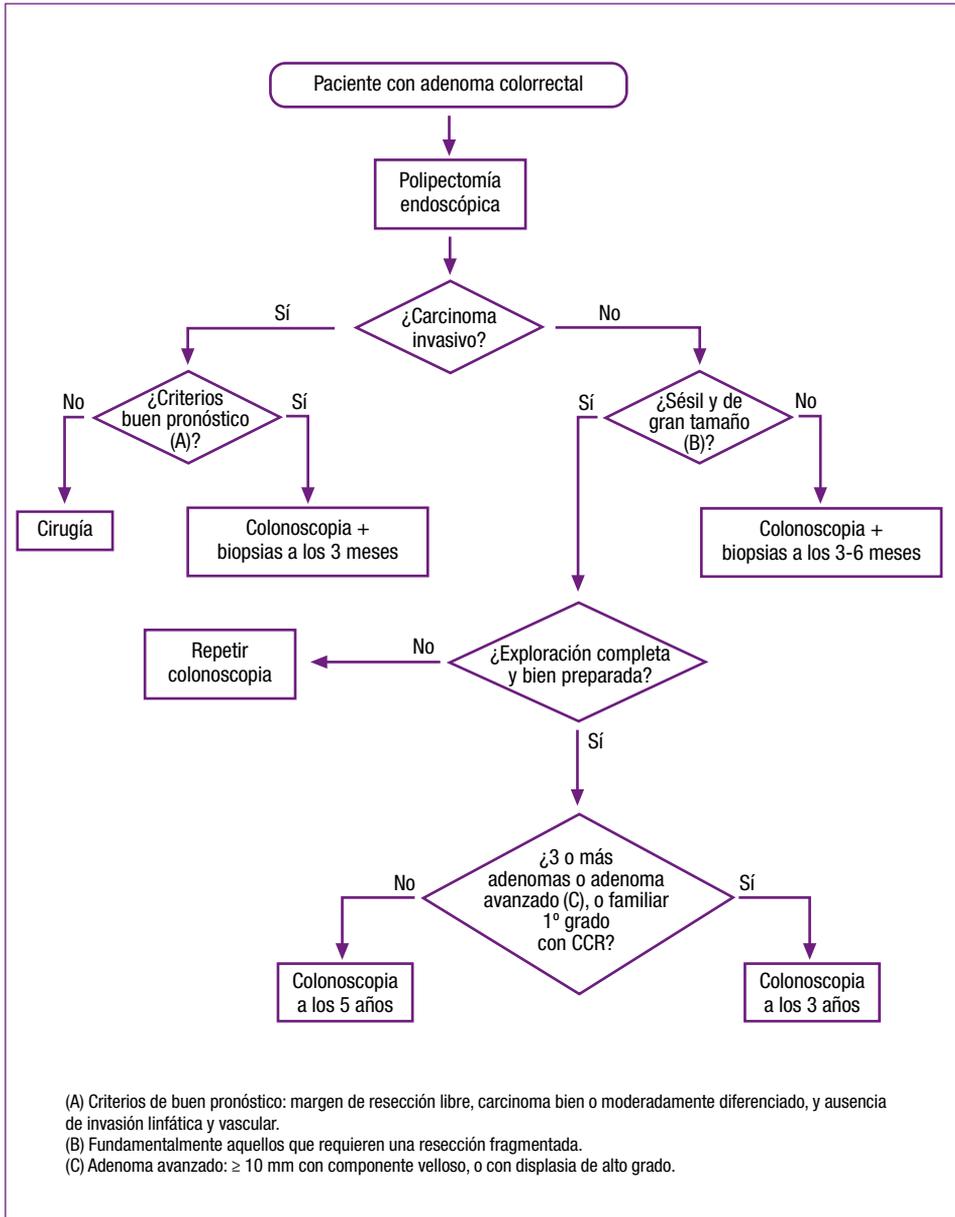
## SÍNDROMES POLIPÓSICOS

Los síndromes polipósicos comprenden un grupo de condiciones en las que se desarrollan numerosos pólipos gastrointestinales (tabla 30-2). La mayor parte de estas condiciones son hereditarias y presentan un riesgo elevado de CCR. Así mismo, es frecuente la coexistencia de manifestaciones extraintestinales y una mayor incidencia de cánceres en otros órganos (tabla 30-3).

La irrupción de las pruebas genéticas no sólo ha modificado sustancialmente la clasificación de estos síndromes, clásicamente categorizados según el tipo histológico de los pólipos, sino también su enfoque diagnóstico y el establecimiento de unas correctas estrategias preventivas que disminuyan el riesgo de cáncer que conllevan (tabla 30-4).

### Síndromes polipósicos adenomatosos

Los síndromes hereditarios cuya expresión fenotípica son los pólipos adenomatosos incluyen la poliposis adenomatosa familiar (PAF), clásica y atenuada, y la poliposis asociada a mutaciones en el gen *MYH* (PAM).



**Figura 30-1.** Estrategia de vigilancia de los adenomas colorrectales.

### Poliposis adenomatosa familiar clásica y atenuada

Es una condición heredada de forma autosómica dominante con penetrancia casi completa en la que característicamente aparecen de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon. Su prevalencia es de 2,3-3,2 casos por 100.000 personas y su frecuencia es

Tabla 30-2 Principales síndromes polipósicos

**Poliposis adenomatosas:**

- Poliposis adenomatosa familiar
  - Forma clásica o síndrome de Gardner
  - Forma atenuada
- Síndrome de Turcot (2/3 del mismo)
- Poliposis asociada al gen *MYH*

**Poliposis hamartomatomatosas:**

- Síndrome de Peutz–Jeghers
- Poliposis juvenil
- Síndrome de Cowden (incluye síndrome de Bannayan–Riley–Ruvalcaba)
- Síndrome de poliposis mixta hereditaria
- Síndrome de Gorlin

**Síndromes con pólipos con contenido neural:**

- Neurofibromatosis tipo I
- Neoplasia endocrina múltiple tipo II

**Síndromes de etiología incierta:**

- Síndrome de Cronkhite–Canada
- Poliposis hiperplásica

**Condiciones con pólipos inflamatorios:**

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Poliposis de Devon
- Cap poliposis

**Poliposis de tejido linfoide:**

- Hiperplasia nodular linfoide
- Poliposis linfomatosa múltiple
- Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

**Otras condiciones no hereditarias:**

- Leiomiomatosis
- Poliposis lipomatosa
- Linfangiomas múltiples (incluye neumatosis cistoide intestinal)

muy constante en los diferentes países. Aunque históricamente el 0,5-1% de los casos de CCR surgen en pacientes con PAF gracias a las estrategias de cribado, la cifra hoy día podría estar cercana al 0,7%.

### Diagnóstico clínico

Se establece mediante colonoscopia, cuando un paciente presenta 100 o más pólipos adenomatosos o en personas con menor número de pólipos y un familiar de primer grado con PAF. El número medio de adenomas en pacientes con PAF es de 1.000 en la forma clásica, mientras que en la atenuada es de 20-30 (habitualmente menos de 100). Pueden existir manifestaciones extraintestinales, entre las que destacan los osteomas y la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina. Su presencia sugiere que estamos frente a un caso de PAF clásica (o síndrome de Gardner).

Tabla 30-3 Principales síndromes polipósicos y su clínica

Síndrome	Riesgo de CCR	Otros cánceres (riesgo)	Hallazgos no neoplásicos
Poliposis adenomatosa familiar	100% en forma clásica	Duodeno (4-12%) <sup>a</sup>	Osteomas
	60 % en forma atenuada	Estómago (0,5%) Hepatoblastoma (1,6% en niños < 5 años) Tiroides (2%) <sup>a</sup> Páncreas (2%) SNC: Turcot (< 1%)	Quistes epidermoides Tumores desmoides Anomalías dentales CHRPE <sup>b</sup>
Síndrome de Peutz-Jeghers	40%	Estómago (30%) Intestino delgado (13%) Mama (54%) Páncreas (36%) Endometrio (9%) Cérvix (< 0,5%) Ovario (21%) Testículo (< 1%)	Hiperpigmentación en labios y mucosas
Poliposis juvenil	40%	Estómago (< 0,5%) Duodeno (< 0,5%)	Macrocefalia Hipertelorismo
Síndrome de Cowden		Mama (25-50%) Tiroides (3-10%)	Lesiones cutáneas Lesiones mucosas Papilomas Bocio Alteraciones mamarias Tumores benignos viscerales y de tejidos blandos Retraso mental Anomalías congénitas
Poliposis asociada al gen <i>MYH</i>	> 50%	Duodeno (4%)	

351

CCR: cáncer colorrectal; SNC: sistema nervioso central; CHRPE: hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.

<sup>a</sup>Este riesgo es similar en la forma atenuada.

<sup>b</sup>Incluyen: dientes supernumerarios, odontomas, lesiones óseas escleróticas.

Los pólipos suelen aparecer en la segunda o tercera década de la vida y dejado a su evolución natural presentan clínica a una edad media de 35,8 años. La histopatología es indistinguible de los pólipos adenomatosos esporádicos, aunque existe una característica especial que es la presencia de células displásicas o adenomatosas en las criptas colónicas. Se les denomina microadenomas y se observan frecuentemente en biopsias de mucosa de apariencia normal.

El adenocarcinoma colorrectal es la consecuencia inevitable si no se tratan estos pacientes. La edad media de diagnóstico es 39 años; un 7% desarrollan CCR a los 21 años, un 87% de los pacientes a los 45 años y un 95% a los 50. Son frecuentes los cánceres sincrónicos (41%) y metacrónicos (7%), y más del 80% son de localización en colon izquierdo. La forma atenuada es más difícil de identificar ya que su expresión fenotípica es menos intensa. Debe

Tabla 30-4 Genes responsables de los principales síndromes polipósicos

Síndrome	Tipo de herencia	Genes responsables
Poliposis adenomatosa familiar	AD	APC
Poliposis juvenil	AD	SMAD4 (DPC4); BMPR1A
Síndrome de Peutz-Jeghers	AD	STK11 (LKB1)
Síndrome de Cowden	AD	PTEN
Poliposis asociada al gen MYH	AR	MYH

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

352

sospechase en pacientes con edades mayores de 40 años que presenten un número de adenomas entre 10-100, con una media de 30, lo que en ocasiones la hace indistinguible de una PAF clásica o una PAM. El riesgo de CCR es menor que en la forma clásica (65-70%) y se localizan en el colon derecho con mayor frecuencia que en la forma clásica.

Aunque el mayor riesgo neoplásico en pacientes con PAF es el colorrectal, también está aumentado el riesgo de otros tipos de cáncer como se expone en la tabla 30-3.

### Diagnóstico genético

La PAF surge como consecuencia de mutaciones germinales en el gen supresor APC, situado en el cromosoma 5, aunque aproximadamente la tercera parte de los casos de PAF no tienen antecedentes familiares y representarían mutaciones de novo. El descubrimiento del defecto genético asociado a la PAF ha permitido englobar dentro de una misma condición genética a síndromes antes considerados como entidades independientes. Así, hoy día se conoce que el síndrome de Gardner y dos tercios de los pacientes con síndrome de Turcot presentan anomalías genéticas en el gen APC.

La prueba genética permite identificar un alto porcentaje de casos. Si se identifica la mutación patogénica se puede evaluar los familiares de riesgo, con un 100% de seguridad (diagnóstico presintomático). Sin embargo, el no encontrar un defecto genético en un paciente con fenotipo compatible no descarta la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la PAF e incluso el riesgo de cáncer están relacionadas con el sitio de localización de la mutación (relación fenotipo-genotipo). Si la mutación se localiza en los extremos UTR (del inglés *untranslated region*) del gen o en ciertas zonas del exón 9, el paciente desarrolla una forma atenuada.

### Tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar

No existe un tratamiento específico de la PAF. Es imprescindible un correcto seguimiento de los pacientes con la finalidad de planificar las estrategias terapéuticas en el momento adecuado, para reducir el riesgo de aparición de cáncer e incluso de algunas de las manifestaciones no neoplásicas.

La colectomía sigue siendo el tratamiento de elección para evitar el desarrollo de CCR en pacientes con PAF. Se suele recomendar a una edad temprana (20-25 años) en pacientes con PAF clásica y podría retrasarse en pacientes con PAF atenuada. Las dos opciones quirúrgicas habituales son la colectomía total con anastomosis ileorrectal y la proctocolectomía total con reservorio y anastomosis ileoanal, siendo esta última la preferida en casos de PAF clásica al eliminar el riesgo de recidiva en el muñón rectal.

Los pólipos de glándulas fúndicas no requieren seguimiento. Sin embargo, los adenomas gástricos tienen potencial de malignidad y debe ser extirpados.

El tratamiento de los adenomas duodenales, particularmente a nivel papilar, incluye la ablación y/o polipectomía endoscópica, la papilectomía y, en ocasiones, la duodenopancreatocetomía cefálica. La polipectomía se recomienda en casos de pólipos de gran tamaño (> 1-2 cm), vellosos o con displasia de alto grado. La papilectomía se realiza en adenomas sintomáticos (principalmente colestasis), vellosos o con displasia de alto grado situados sobre la papila de Vater, aunque la tasa de recurrencias es alta y el seguimiento obligado. La duodenopancreatocetomía cefálica, con preservación pilórica o mediante la técnica de Whipple, se recomienda en casos de poliposis difusa en las que el control endoscópico es difícil.

El tratamiento de los tumores desmoides se realiza por motivos estéticos, cuando dan síntomas o cuando provocan alteraciones en las estructuras adyacentes o en la vascularización. El tratamiento de los desmoides extrabdominales o de la pared abdominal es preferiblemente quirúrgico aunque casi la mitad de ellos recidivan. En casos de desmoides intrabdominales la cirugía puede ser compleja. En estos casos se recomienda un tratamiento inicial con sulindaco o con tamoxifeno. Ambos tratamientos tienen una respuesta de 30-50%. En ocasiones es necesario quimioterapia (dacarbazina-doxorrubicina).

### *Profilaxis primaria o quimioprevención*

Los AINE, especialmente sulindaco y celecoxib, inducen disminución del número y del tamaño de los adenomas en la PAF, pero no anulan el riesgo de transformación neoplásica. Celecoxib ha sido aprobado por la FDA y EMEA para la quimioprevención de la PAF. Los estudios disponibles sugieren que su efecto es menor que el de sulindaco, aunque tiene menor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales. El tratamiento con AINE en la PAF se acepta como terapia adyuvante a la cirugía en pacientes con pólipos residuales y nunca como alternativa.

### *Profilaxis secundaria o cribado*

Debe ofrecerse cribado endoscópico a los individuos con riesgo de PAF, ya sean portadores de la mutación en el gen APC o pertenecientes a familias con PAF en las que no se ha identificado la mutación. Debe realizarse una sigmoidoscopia anual a partir de la pubertad y hasta los 30-35 años, y cada 5 años hasta los 50-60 años. En la PAF atenuada la colonoscopia se recomienda a partir de los 15-25 años, en función de la edad de presentación de la enfermedad en los familiares afectados. Hay que tener en cuenta que deberá realizarse cribado de los cánceres de otras localizaciones diferentes al colon.

### *Profilaxis terciaria o vigilancia*

Los pacientes con PAF tratados mediante colectomía total requieren un seguimiento mediante rectoscopia cada 6-12 meses. En los casos tratados con proctocolectomía total deberán realizarse revisiones endoscópicas del reservorio ileal cada 3-5 años.

### **Poliposis adenomatosa asociada a mutaciones en el gen MYH**

La PAM es una condición de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la presencia de poliposis adenomatosa en colon y un riesgo de CCR aumentado. El defecto

genético que caracteriza a esta entidad consiste en mutaciones bialélicas en el gen *MYH*. El fenotipo es similar al de la PAF atenuada, incluyendo una mayor incidencia de pólipos en colon derecho respecto a la población general. Habitualmente la enfermedad se inicia a partir de la edad de 40 años, aunque tanto los adenomas como el CCR pueden aparecer a edades más tempranas. También es frecuente que el fenotipo sea similar al de la PH (véase más adelante). Al igual que en la PAF, es frecuente la aparición de adenomas en duodeno y estómago con un incremento del riesgo de cánceres localizados a dichos niveles así como de ovario, vejiga, tumores de glándulas sebáceas y, probablemente, cáncer de mama.

La colonoscopia es el método más adecuado de cribado y seguimiento en pacientes con PAM, y debe iniciarse a los 20-30 años. Debería recomendarse tratamiento quirúrgico (colectomía total) cuando en los pólipos aparece displasia de alto grado, o si por el número o tamaño de los pólipos el seguimiento endoscópico resulte problemático. Así mismo, debe hacerse cribado de los tumores de localización extracólica de forma similar a lo propuesto en este sentido. El diagnóstico definitivo de esta entidad es genético con la demostración de mutaciones bialélicas en el gen *MYH*. Dado el carácter recesivo de la PAM, los hermanos tienen un 25% de posibilidades de estar afectados y es poco frecuente que los padres o los hijos de un paciente con PAM presenten esta entidad.

354

## Síndromes polipósicos hamartomatosos

### Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una condición autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de numerosos pólipos hamartomatosos distribuidos por todo el tracto gastrointestinal y de una hiperpigmentación mucocutánea muy característica, que está presente en el 95% de los pacientes y que se localiza principalmente en el área perioral y bucal, aunque pueden hallarse en muy diversos sitios como cara, codos, dedos, plantas de los pies, periné y, raramente, en la mucosa gastrointestinal.

El SPJ surge como consecuencia de mutaciones en el gen *STK11* (también denominado *LKB1*), situado en el cromosoma 19. En un 50% de los casos se trata de mutaciones de novo.

Los pólipos gastrointestinales se encuentran en el 88-100% de los pacientes, aunque el porcentaje varía dependiendo de las localizaciones. Son muy frecuentes en intestino delgado (96%) y algo menos en estómago (24%), colon (27%) y recto (24%) con tamaños entre 1 y 30 mm.

Las manifestaciones clínicas de este síndrome son más frecuentes en la tercera década de la vida, aunque en un 30% aparecen en la primera década y entre un 50 y un 60% antes de los 20 años. Los síntomas se deben fundamentalmente al crecimiento de los pólipos ocasionando ulceración, hemorragia, obstrucción intestinal e intususcepción, lo que conlleva que una gran parte de los pacientes precisen cirugía. Existe un alto riesgo de cáncer tanto digestivo como extradigestivo (tabla 30-3). En conjunto, el diagnóstico de cáncer se establece a una edad media de unos 43 años y a los 65 años la frecuencia combinada de todos los tumores es del 95 %.

### Tratamiento

El tratamiento del SPJ incluye la polipectomía endoscópica de todos los pólipos mayores de 5 mm para prevenir las complicaciones benignas y malignas derivadas de éstos. En ocasiones, la colectomía es necesaria para el control de los pólipos (obligatoria si aparece

cáncer). Si se requiere cirugía porque los pólipos del intestino delgado son grandes o sintomáticos debería realizarse endoscopia intraoperatoria con la finalidad de eliminar todos los pólipos clínicamente significativos.

### Poliposis juvenil

Se trata de una condición autosómica dominante en la que aparecen pólipos, fundamentalmente en el colon, aunque pueden encontrarse en cualquier lugar del tracto digestivo. Se define por tres criterios clínicos: a) 5 o más pólipos juveniles en la mucosa colorrectal; b) pólipos juveniles en cualquier parte del tracto digestivo, y c) cualquier número de pólipos juveniles en pacientes con historia familiar de poliposis juvenil. En un 50% de los pacientes se encuentran mutaciones en el gen *SMAD4* (*DPC4*), situado en el cromosoma 18, o en el gen *BMPR1A*, situado en el cromosoma 10.

Los pólipos aparecen en la primera década de la vida y en las formas completas se encuentran de decenas a cientos de pólipos, originando síntomas por lo general en la segunda década de la vida (la edad media de diagnóstico es de 18,5 años). La forma más frecuente de presentación clínica es la rectorragia, el dolor abdominal y la intususcepción. El riesgo de CCR se estima del 50%, aunque también se encuentra aumentado el riesgo de cáncer gástrico y duodenal (tabla 30-3). Existe la posibilidad de realizar análisis genéticos en estos pacientes para diagnóstico y cribado de los familiares.

355

### Tratamiento

Se basa en la polipectomía endoscópica y, en casos avanzados, en cirugía (colectomía total). En ocasiones puede requerirse la gastrectomía.

### Poliposis hiperplásica

La PH es una condición poco frecuente de etiología desconocida en la que se encuentran múltiples o grandes pólipos hiperplásicos. Los criterios diagnósticos de la OMS incluyen: a) más de 20 pólipos hiperplásicos a lo largo del colon, o b) 5 pólipos hiperplásicos proximales al sigma con al menos 2 de ellos  $\geq 10$  mm, o c) un pólipo hiperplásico  $\geq 10$  mm en un familiar de primer grado de un paciente con PH. Hoy día también se incluyen los pólipos aserrados dentro de la definición del síndrome. La mayoría de los casos parecen ser esporádicos, y aunque se han descrito formas familiares de PH se desconoce el patrón de herencia.

Los pacientes con PH presentan un riesgo aumentado de CCR (37-69% según las series) siendo la edad media de presentación entre los 50 y 60 años, aunque hay casos descritos de diagnóstico en edades muy tempranas. Son frecuentes los tumores en colon proximal, así como la presencia de tumores sincrónicos y metacrónicos. El diagnóstico de adenomas serrados en pacientes con HP parece ser uno de los principales factores de riesgo de CCR en esta condición.

### Cribado y tratamiento

No existen pautas bien establecidas de cribado y seguimiento en estos pacientes aunque parece razonable la realización de colonoscopia cada 1-2 años. Dado que se han descrito cánceres en pólipos  $\leq 5$  mm la polipectomía no debe limitarse a pólipos de gran tamaño. Debería considerarse la colectomía total en los casos en los que no es posible extirpar todos los pólipos o existe evidencia de displasia de alto grado en las biopsias. Respecto a los familiares de primer grado de pacientes con PH no se conoce cuál es la estrategia de cribado más adecuada, aunque se ha propuesto la realización de colonoscopia comenzando a los 40 años con seguimiento periódico cada 5 años.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La mayoría de cánceres colorrectales se inicia a partir de un adenoma. Se ha demostrado que la polipectomía endoscópica de los adenomas colorrectales disminuye la incidencia de cáncer colorrectal y que es el tratamiento definitivo cuando se efectúa una resección completa	1c	A
La vigilancia postpolipectomía debe realizarse mediante colonoscopia. Las características de los pólipos y los antecedentes familiares de cáncer colorrectal condicionarán el seguimiento	1b	A
Los pólipos aserrados deben ser seguidos, ya que también tienen un componente premaligno	1c	A
La poliposis adenomatosa familiar es la forma más frecuente y mejor caracterizada de los síndromes polipósicos, con un patrón de herencia autosómico y dominante. Actualmente puede establecerse el diagnóstico presintomático mediante la identificación de la mutación APC causante de la enfermedad	1c	A
El cribado endoscópico de la poliposis adenomatosa familiar debe ofrecerse a los individuos en riesgo de poliposis adenomatosa familiar (portadores de mutaciones del APC y a aquellos que pertenecen a familias que cumplen los criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal)	2b	B

356

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3053-63.
- Burt RW. Polyposis syndromes. En: Yamada T, Alpert DH, Laine L, et al, editores. *Textbook of gastroenterology.* 4ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, et al. Prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:717.e1-58.
- Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, Hunter S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2003;119:778-96.
- Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology.* 2003;124:1574-94.
- Huang CS, O'Brien MJ, Yang S, Farraye FA. Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2242-55.
- Itzkowitz SH. Pólipos colónicos y síndromes de Poliposis. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisinger MH, editores. *Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.* 7ª ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2004; pp. 2324-65.
- Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2044-58.
- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology.* 2010;138:2088-2100.
- Schreibman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:17-33.
- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology.* 2006;130:1872-85.

#### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- No se conoce con exactitud el potencial de malignización de los pólipos aserrados. Estos podrían ser responsables de los adenocarcinomas esporádicos con inestabilidad de microsatélites por hipermetilación del promotor del gen *MLH1*.
- La poliposis hiperplásica sigue siendo una entidad poco conocida. Se han descrito formas familiares, pero se desconoce el patrón de herencia (se han sugerido formas dominantes y recesivas).
- No existen pautas bien establecidas de cribado de la poliposis hiperplásica.



# Cáncer colorrectal

X. Bessa Caserras y R. Jover Martínez

## DEFINICIÓN: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

359

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más frecuente en los países occidentales, dado que es la segunda en frecuencia tanto en varones, por detrás del cáncer de pulmón, como en mujeres, tras el cáncer de mama. Su incidencia es de 35-50 casos/100.000 habitantes. Además, constituye la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer. En el momento actual la mortalidad de los individuos diagnosticados de CCR es cercana al 50%.

Este tumor aparece con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima décadas de la vida. En un pequeño porcentaje de casos, el diagnóstico se efectúa en edades inferiores a los 40 años, habitualmente en el contexto de formas hereditarias.

Más del 95% de CCR son adenocarcinomas, y en ellos se centrará el presente Capítulo. En la unión anorrectal es posible hallar carcinomas de células escamosas o carcinomas originados a partir del epitelio de transición (carcinoma cloacogénico).

## GRUPOS DE RIESGO

En los países occidentales, el riesgo de desarrollar CCR a lo largo de la vida es del 5-6%. Sin embargo, existen diversos grupos que presentan un riesgo incrementado debido a características propias.

### Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch

Se trata de un síndrome de cáncer hereditario, que se transmite de forma autosómica dominante y que se caracteriza por el desarrollo precoz (habitualmente antes de los 50 años de edad) de CCR, de predominio en el colon derecho, y una elevada tendencia a presentar lesiones sincrónicas o metacrónicas, así como neoplasias en otros órganos (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado). El diagnóstico se establece a partir de la historia familiar según los criterios de Ámsterdam (tabla 31-1). Desde un punto de vista molecular, esta entidad se caracteriza por la existencia de múltiples mutaciones somáticas en fragmentos repetitivos de ADN. Este fenómeno, denominado inestabilidad de microsatélites, traduce la acumulación de errores en la replicación del ADN, los cuales son consecuencia de mutaciones germinales en los genes responsables de su reparación, fundamentalmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. La inestabilidad de microsatélites es un marcador molecular de este tipo de cánceres y se emplea

Tabla 31-1 Criterios en el síndrome de Lynch

**Criterios de Ámsterdam II:**

- Tres o más individuos afectados de CCR o neoplasia relacionada (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos, y
- Afectación de 2 generaciones consecutivas, y
- Como mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años, y
- Exclusión del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar

**Criterios de Bethesda revisados:**

- CCR diagnosticado antes de los 50 años
- Presencia de CCR sincrónico o metacrónico u otra neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado), con independencia de la edad
- CCR con infiltración linfocitaria, células en anillo de sello o crecimiento medular diagnosticado antes de los 60 años
- Paciente con CCR y uno o más familiares de 1° grado con CCR o neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado) diagnosticada antes de los 50 años
- Paciente con CCR y dos o más familiares de 1° o 2° grado con CCR o neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado), con independencia de la edad

CCR: cáncer colorrectal.

en la identificación de los individuos portadores de mutaciones en estos genes. Debido a que los criterios de Ámsterdam son muy estrictos y difíciles de cumplir, se han propuesto los criterios de Bethesda revisados (tabla 31-1), cuyo cumplimiento sugiere la posibilidad de que se esté ante un caso de síndrome de Lynch. Si un paciente con CCR cumple alguno de los criterios de Bethesda revisados, debe estudiarse en el tejido tumoral la presencia de inestabilidad de microsátélites y/o pérdida de expresión de las proteínas reparadoras. En caso de encontrar una de estas alteraciones, debe realizarse el análisis mutacional de los genes reparadores del ADN. Recientemente se ha descrito una nueva forma de cáncer hereditario en el que las familias cumplen los criterios de Ámsterdam, pero no presentan inestabilidad de microsátélites en el tumor. Esta entidad ha sido denominada CCR familiar tipo X, y en ella los casos de CCR aparecen a una edad algo más avanzada que en el síndrome de Lynch y existe una menor prevalencia de tumores extracolónicos.

### Poliposis adenomatosa familiar

Véase el Capítulo 30.

### Antecedentes familiares de cáncer colorrectal o adenomas colorrectales

Si se excluyen los síndromes de cáncer hereditario mencionados, los individuos con antecedentes familiares de CCR o adenomas colorrectales presentan un riesgo de padecer esta enfermedad entre 2 y 4 veces superior al de la población general, en función del número de familiares afectados, el grado de parentesco y la edad de diagnóstico en el familiar afectado (tabla 31-2). El mayor riesgo se da cuando hay al menos 2 familiares en primer grado con CCR o un familiar en primer grado ha sido diagnosticado antes de los 60 años.

Tabla 31-2 Riesgo de cáncer colorrectal familiar

Situación familiar	Riesgo acumulado de CCR
Riesgo en población general	6%
Un familiar de primer grado <sup>a</sup> con CCR	2-3 veces <sup>b</sup>
Dos familiares de primer grado con CCR	3-4 veces <sup>b</sup>
Un familiar de primer grado con CCR diagnosticado antes de los 50 años	3-4 veces <sup>b</sup>
Un familiar de segundo <sup>c</sup> o tercer <sup>d</sup> grado con CCR	~ 1,5 veces <sup>b</sup>
Dos familiares de segundo grado con CCR	~ 2-3 veces <sup>b</sup>
Un familiar de primer grado con adenoma colorrectal	~ 2 veces <sup>b</sup>

CCR: cáncer colorrectal.

<sup>a</sup>Familiares de primer grado: padres, hermanos e hijos.

<sup>b</sup>Incremento respecto al riesgo de la población general.

<sup>c</sup>Familiares de segundo grado: abuelos, tíos y sobrinos.

<sup>d</sup>Familiares de tercer grado: bisabuelos y primos.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

Los individuos afectados de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn con afectación colónica extensa y de larga evolución presentan un riesgo incrementado de CCR (véase el Capítulo 25).

## Antecedente personal de cáncer colorrectal

Los pacientes que han presentado un CCR presentan un mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia en esta localización, ya sea de manera sincrónica o metacrónica.

## Antecedente personal de adenoma colorrectal

En la actualidad está bien establecido que el adenoma colorrectal constituye una lesión premaligna. La probabilidad de transformación carcinomatosa aumenta en relación con el tamaño de la lesión, a la proporción del componente vellosos y al grado de displasia (véase el Capítulo 30).

## Edad

La edad es el principal factor de riesgo de CCR. El riesgo de padecer CCR antes de los 50 años, en ausencia de antecedentes familiares de CCR, es bajo. A partir de esta edad, el riesgo aumenta de forma exponencial.

## DIAGNÓSTICO

### Cuadro clínico

El CCR no suele dar síntomas hasta fases avanzadas. Ello condiciona que muchos de los pacientes diagnosticados fuera de programas de cribado presenten tumores que han invadido toda la pared intestinal y/o afectado a los ganglios locorregionales.

La forma de presentación varía en función de la localización del tumor. Los tumores del colon izquierdo se manifiestan en forma de rectorragia y/o cambios en el ritmo deposicio-

nal. El crecimiento del tumor ocluyendo la luz intestinal puede provocar un cuadro agudo de obstrucción intestinal. Los tumores del colon derecho suelen causar hemorragia oculta y los síntomas referidos por el paciente son los atribuibles a la anemia crónica secundaria. No es infrecuente que se detecte una masa en la exploración del cuadrante inferior derecho del abdomen. Por último, una complicación poco frecuente del cáncer de colon pero que empeora el pronóstico es la perforación intestinal.

El cáncer de recto puede comportar un síndrome anorrectal, con urgencia rectal, tenesmo y diarrea con moco y sangre. Cuando su extensión rebasa la pared rectal, el paciente puede aquejar síntomas urinarios atribuibles a invasión vesical, como hematuria y polaquiuria. Si se ha establecido una fístula rectovesical, hay neumaturia e infecciones urinarias recidivantes.

Además de los síntomas locales, el CCR puede causar síntomas generales, como astenia, anorexia o pérdida de peso. Puede aparecer clínica secundaria a la presencia de metástasis a distancia, como ictericia, trastornos neurológicos, dolores óseos, disnea, ascitis, etc.

### Evaluación diagnóstica

Ante la sospecha de CCR es imperativo practicar una colonoscopia con la que, además de observar el tumor, se podrán tomar biopsias para su diagnóstico histológico y descartar la presencia de lesiones sincrónicas. En caso de tumores estenosantes es recomendable completar la exploración con una colonografía por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).

El diagnóstico de CCR en los casos que se presenta de manera aguda con síntomas de obstrucción o perforación intestinal, se realizará en el acto quirúrgico, si bien en ocasiones puede ser de ayuda la realización previa de un enema opaco con contraste soluble a baja presión, o de una TC abdominal.

### Diagnóstico de extensión

Una vez establecido el diagnóstico de CCR, y dado que un elevado porcentaje de pacientes presentan diseminación local o a distancia en ese momento, debe efectuarse una adecuada estadificación del tumor. Las exploraciones complementarias incluyen la radiografía de tórax con el fin de descartar metástasis pulmonares y la ultrasonografía o TC abdominal para investigar la existencia de metástasis hepáticas. La precisión diagnóstica de estas dos últimas técnicas para esta finalidad es similar, mientras que la de la TC es superior en la determinación de la afección mesentérica, ganglionar y pélvica. Otras exploraciones como la gammagrafía ósea, la cistoscopia o la ultrasonografía ginecológica sólo deben realizarse cuando exista sospecha de afectación de un determinando órgano.

En las neoplasias rectales, la ultrasonografía endoscópica y la RM pélvica permiten conocer el grado de infiltración de la pared intestinal y la existencia de adenopatías locales. En los pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables puede ser útil realizar una tomografía por emisión de positrones con el fin de asegurar la ausencia de diseminación extrahepática. Por último, en la identificación de metástasis hepáticas de pequeño tamaño es útil la ultrasonografía intraoperatoria.

La determinación de los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario (CEA, del inglés *carcinoembryonic antigen*) tiene una reducida sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del CCR. Sin embargo, posee valor pronóstico y su monitorización es útil para el seguimiento de los pacientes tras la cirugía.

## CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS Y PRONÓSTICO

El estadio definitivo del tumor se establece según los hallazgos operatorios y del estudio histológico de la pieza de resección. Sin embargo, cuando la evaluación preoperatoria detecta la presencia de metástasis a distancia, la estadificación ya queda establecida antes de la intervención quirúrgica. De manera similar, en los pacientes con cáncer de recto sometidos a tratamiento neoadyuvante, en los que la radioterapia y/o la quimioterapia puede comportar una infraestadificación de la lesión, prevalece el estadio establecido en la evaluación previa al tratamiento. El estadio del CCR se establecerá de acuerdo con el sistema TNM (tabla 31-3).

El pronóstico de los pacientes con CCR se correlaciona con el estadio evolutivo del tumor (tabla 31-3). Otros factores adicionales que se han descrito asociados a un peor pronóstico son: edad (diagnóstico antes de los 40 años o después de los 70 años), presentación como perforación u obstrucción intestinal, tamaño del tumor, grado de diferenciación, invasión vascular, linfática o perineural, elevación de la concentración sérica de CEA basal, aneuploidía, sobreexpresión de p53 y ausencia de inestabilidad de microsatélites.

363

## TRATAMIENTO

El único tratamiento con finalidad curativa en el CCR es la cirugía. La aproximación quirúrgica dependerá de la localización (recto o colon), el grado de invasión local y la existencia de metástasis a distancia. En el cáncer de colon, la resección del tumor debe efectuarse con unos adecuados márgenes ( $\geq 5$  cm) y linfadenectomía amplia (se requieren al menos

Tabla 31-3 Clasificación y pronóstico

### Clasificación TNM

#### - Tumor primario

Tis Intraepitelial o invasión de la lámina propia (intramucoso)

T1 Invasión de la submucosa

T2 Invasión de la muscular propia, sin sobrepasarla

T3 Invasión de la serosa o grasa pericólica

T4 Invasión de órganos adyacentes y/o cavidad peritoneal

#### - Afectación ganglionar

N0 Ausencia

N1 Afectación de 1-3 ganglios

N2 Afectación de 4 o más ganglios

#### - Metástasis a distancia

M0 Ausencia

M1 Presencia

### Estadios

### Supervivencia a 5 años

Estadio 0	Tis	N0	M0	95-100%
Estadio I	T1-2	N0	M0	80-90%
Estadio II	T3-4	N0	M0	50-75%
Estadio III	T1-4	N1-2	M0	25-45%
Estadio IV	T1-4	N0-2	M1	< 5%

Tis: carcinoma in situ.

12 ganglios para una correcta estadificación nodal). Ante un tumor con invasión de los órganos adyacentes (T4) se requiere una resección en bloque para obtener una resección macroscópica completa (R0).

En los tumores situados en el ciego y colon ascendente es obligado efectuar una hemicolectomía derecha con ileotransversostomía, mientras que en el colon izquierdo deberá efectuarse una sigmoidectomía o hemicolectomía izquierda. En los casos de laparotomía urgente por perforación u obstrucción, la resección debe acompañarse de una colostomía provisional (operación de Hartmann).

En el cáncer de recto, la resección del segmento afectado y la anastomosis término-terminal es siempre la intervención deseable, lo cual depende de la distancia que separa el tumor del margen anal. Es importante asegurar un correcto margen de resección tanto distal como proximal, aceptándose un margen libre de neoplasia de 2 cm por debajo del tumor primario. Este hecho permite la preservación esfinteriana en la mayoría de casos. A pesar de ello, y aunque la seguridad de la anastomosis ha mejorado notablemente con el uso de la sutura mecánica, en ocasiones debe procederse a la amputación rectal y colostomía definitiva (operación de Miles). La resección completa del recto debe incluir la escisión total del mesorrecto (ETM) con un adecuado margen circunferencial y una linfadenectomía inferior completa. Este hecho conduce a una disminución significativa de la recidiva local y una mejora en la supervivencia.

La cirugía laparoscópica es segura en el cáncer de colon, particularmente en el colon izquierdo, y los resultados oncológicos a largo plazo de la cirugía laparoscópica son similares a los de la cirugía abierta. A pesar de la mayor demanda técnica de la cirugía laparoscópica, sus ventajas son la reducción del dolor y de las estancias hospitalarias, y la duración del íleo. En casos agudos con obstrucción intestinal la colocación de endoprótesis (controlada radiológica o endoscópicamente) puede mejorar la evolución del paciente, permitiendo un tratamiento quirúrgico programado con menores tasas de complicaciones, según sugieren algunos análisis de decisión.

### Tumores localizados (estadio I)

Además de las opciones quirúrgicas mencionadas anteriormente, en pacientes con tumores rectales estadio T1N0M0 que reúnen determinadas condiciones (afectación de menos del 40% de la circunferencia, tamaño inferior a 4 cm, móvil, situado a menos de 10 cm del margen anal, bien o moderadamente diferenciado, y sin invasión vascular o linfática) la resección transanal puede ser una alternativa válida.

Dado que en los tumores localizados (estadio I) la cirugía se considera curativa, estos pacientes no requieren tratamiento adyuvante.

### Tumores localmente avanzados (estadio II y III)

La probabilidad de recidiva local/regional y/o a distancia aumenta paralelamente al estadio tumoral, por lo que los pacientes con tumores localmente avanzados en los que la resección quirúrgica ha sido radical, es conveniente efectuar un tratamiento complementario con el fin de reducir la probabilidad de recurrencia e incrementar la supervivencia.

### Cáncer de colon

En la actualidad, está bien establecida la utilidad de la adición de oxaliplatino a las pautas de 5-fluorouracilo aislado. Así, la adición de oxaliplatino a 5-fluorouracilo en infusión

(FOLFOX) en los estudios MOSAIC y NSABP C-07 ha permitido mejorar la supervivencia global de estos pacientes, en especial aquellos en estadio III (incremento de supervivencia a los 6 años del 4,2% en el estudio MOSAIC). El uso de una fluoropirimidina oral, capecitabina, en asociación a oxaliplatino demostró una mejora en la supervivencia libre de enfermedad sin diferencias en la supervivencia global en pacientes en estadio III. Los principales efectos adversos de estos fármacos son el síndrome mano-pie con el uso de capecitabina y la neuropatía sensitiva con el uso de oxaliplatino (incidencia del 15% de algún grado de neuropatía a los 48 meses del tratamiento). Destacar que el uso de oxaliplatino en pacientes mayores de 65-70 años no ha demostrado gran eficacia, y que debido a su toxicidad, debe valorarse el uso de fluoropirimidinas en monoterapia en estos pacientes.

La adición de quimioterapia en los pacientes con cáncer de colon en estadio II (40% del total de tumores resecados) es controvertido por las pequeñas ganancias en supervivencia. A pesar de ello, en los pacientes con tumores estadio II de alto riesgo (escaso número de ganglios analizados, lo que podría comportar una infraestadificación, adherencia o invasión de órganos vecinos [pT4], presentación en forma de oclusión intestinal o perforación, tumores indiferenciados o con invasión linfovascular), es habitual administrar quimioterapia complementaria. No obstante, recientemente, el estudio QUASAR ha demostrado una mejoría en supervivencia global con el uso de pautas de 5-fluorouracilo en pacientes en estadio II, con un potencial beneficio respecto a la toxicidad relacionada con el tratamiento. Por todo ello, el uso de quimioterapia en estos pacientes debe evaluarse de forma individualizada. En este sentido, teniendo en cuenta que los tumores con inestabilidad de microsátélites parecen no beneficiarse del tratamiento adyuvante con 5-fluorouracilo, la determinación de esta alteración puede ser de utilidad en la toma de una decisión referente al uso de quimioterapia adyuvante en los pacientes de bajo riesgo en estadio II.

Finalmente, destacar que irinotecan no ha demostrado ninguna eficacia en los pacientes en estadio II y III.

### Cáncer de recto

Las peculiaridades anatómicas del recto (un rico drenaje linfático y las escasas barreras con las estructuras adyacentes) determinan que exista un alto riesgo de recidiva local (25% en estadio II y 50% en estadio III). La cirugía radical combinada con la ETM es el tratamiento de elección en los pacientes con cáncer de recto. En este sentido, la ETM ha condicionado un marcado descenso de las recidivas locales (del 30 al 5-8%). La afectación tumoral del margen circunferencial y/o distal mesorrectal es un factor independiente de recidiva local y supervivencia. La demostración de una menor incidencia de recidivas locales y toxicidad con el uso de pautas de quimiorradioterapia preoperatoria en el estudio alemán CAO/ARO/AIO 94 ha determinado que éste sea el tratamiento convencional en la mayoría de países para los pacientes con tumores rectales en estadio T3 o con ganglios afectados. El uso de la radioterapia local con el fin de disminuir la incidencia de recidivas locales se utiliza con el fraccionamiento clásico (50,4 Gy en 28 fracciones), pues las pautas cortas de radioterapia según esquema nórdico (5 Gy x 5 fracciones) no pueden ser utilizadas de forma segura asociadas a dosis adecuadas de quimioterapia. A pesar de estudios contradictorios, el uso de quimioterapia adyuvante tras quimiorradioterapia preoperatoria ha demostrado mejorías de supervivencia del 10-15% en estos pacientes.

En algunos casos, la radioterapia preoperatoria hipofraccionada (esquema nórdico) comparada con cirugía sola mejora el control local y la mortalidad.

## Tumores diseminados (estadio IV)

Un 40-50% de los enfermos con CCR desarrollan metástasis hepáticas, ya sea sincrónicas (15-25%) o metacrónicas (75-85%). En un tercio de ellos, el hígado es el único órgano afectado, aunque tan sólo el 15-20% de estos pacientes serán susceptibles de cirugía radical. El desarrollo de metástasis hepáticas conlleva un pésimo pronóstico a largo plazo, siendo la probabilidad de supervivencia a los 5 años del 25-30% en pacientes tratados quirúrgicamente, y de menos del 5 % en aquellos con enfermedad irreseccable.

Diferentes series retrospectivas han determinado los factores pronósticos de recidiva y supervivencia tras una resección metastásica. Entre ellos se encuentran la edad (> 60 años), el tamaño mayor de las metástasis (> 5 cm), el intervalo tumor-aparición de metástasis (< 1-2 años en diferentes series), el número de metástasis (> 1), los márgenes de resección, la presencia de enfermedad extrahepática, la afectación nodal y los niveles de CEA (> 200 ng/ml).

366

La indicación de la cirugía de las metástasis hepáticas depende de las posibilidades de realizar una extirpación radical del tumor primario, del número de nódulos y su localización, y del estado general del paciente. En general, la mayoría de grupos consideran candidatos a resección quirúrgica aquellos pacientes en los que se confirma la ausencia de diseminación extrahepática y que presentan un número limitado de nódulos (habitualmente menos de 4). En estas mismas condiciones, una alternativa terapéutica a la resección quirúrgica en pacientes con contraindicaciones para ésta es la ablación mediante radiofrecuencia. Estudios preliminares sugieren que la quimioterapia basada en pautas con oxaliplatino administrada antes o después de la cirugía podría reducir el riesgo de recidiva en estos pacientes.

La quimioterapia paliativa para la enfermedad metastásica permite mejorar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y, ocasionalmente, el rescate quirúrgico de pacientes previamente irreseccables. La supervivencia en estos pacientes se ha incrementado desde los 12 meses con la pautas monoterapia con 5-fluorouracilo hasta los 2 años con la adición de oxaliplatino, irinotecan y terapias biológicas dirigidas. Los incrementos de supervivencia en estos pacientes no parecen depender de la secuencia de fármacos utilizados en el momento del diagnóstico sino de la exposición a todos los fármacos activos.

El principal avance en el manejo del CCR metastásico en los últimos 5 años se debe a la adición a los tratamientos convencionales de los tratamientos biológicos dirigidos: cetuximab (anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento endotelial [EGFR]), bevacizumab (anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento vascular endotelial [VEGF]) y panitumumab (anticuerpo monoclonal humanizado contra EGFR). La tabla 31-4 muestra los principales estudios aleatorizados y su eficacia ya sea en monoterapia o en combinación con otros fármacos.

La presencia de mutaciones en el gen *KRAS* se ha identificado de forma consistente como un predictor de respuesta a las terapias anti-EGFR, por lo que tanto cetuximab como panitumumab sólo deben ofrecerse a los pacientes con CCR sin mutaciones *KRAS* (*wild-type KRAS*).

## Tratamiento quirúrgico de las formas hereditarias

Dado que los pacientes con síndrome de Lynch presentan un riesgo incrementado de desarrollar tumores metacrónicos, una progresión más rápida desde adenoma, y que en muchas ocasiones el carcinoma se origina en lesiones planas difíciles de tratar endoscópicamente, algunos grupos recomiendan la realización de una resección extensa para el tratamiento del CCR en este grupo de pacientes. La colectomía total con anastomosis ileorrectal es la técnica habitual, requiriendo posteriormente un seguimiento endoscópico

del remanente rectal con periodicidad anual. La edad, la presencia de comorbilidad, la opinión del paciente, así como la localización del tumor, son factores que deben tenerse en cuenta en la decisión terapéutica. En la actualidad, no existen datos a favor o en contra para ofertar la realización de una colectomía profiláctica en individuos de riesgo o en portadores de mutaciones en los genes responsables. Sin embargo, podría ser considerada en individuos en los que se prevea que no van a adherirse a medidas de cribado endoscópico periódico. La histerectomía, junto con la ooforectomía bilateral, reduce la incidencia de cáncer de endometrio y de ovario en estos pacientes, y debe valorarse esta opción de forma profiláctica en mujeres una vez completado el deseo reproductivo.

## PREVENCIÓN

El mayor conocimiento de la historia natural y de los factores patogénicos implicados en el CCR ha permitido la instauración de programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (profilaxis primaria), detectarlo precozmente (profilaxis secundaria) o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente (profilaxis terciaria).

367

### Prevención primaria

La profilaxis primaria en el CCR pretende atenuar o eliminar los factores implicados en el desarrollo de esta neoplasia. Estas medidas consistirán, fundamentalmente, en modificaciones de la dieta y la quimioprofilaxis. Entre las primeras, la OMS recomienda disminuir el consumo de grasas (preferiblemente por debajo del 20% del total calórico), aumentar el aporte de fibra (25 g al día) y evitar un consumo excesivo de calorías y el sobrepeso. El ejercicio físico también parece prevenir la aparición de adenomas colorrectales y CCR. Por su parte, el hábito tabáquico se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de CCR. Diversos estudios han demostrado que la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos reduce la incidencia de adenomas y CCR. A pesar de este efecto favorable, se desconoce su beneficio neto, por lo que no se recomienda esta estrategia de manera sistemática.

### Prevención secundaria o cribado

La profilaxis secundaria va dirigida a la detección precoz de las neoplasias colorrectales (adenoma o cáncer) y se basa en programas de cribado específicos para cada grupo de riesgo. Las estrategias empleadas habitualmente son la detección de sangre oculta en heces mediante métodos químicos (prueba del guayaco) o inmunológicos, y las técnicas endoscópicas (sigmoidoscopia o colonoscopia). El CCR reúne todas las características para que sea considerado tributario de un programa de cribado poblacional, en especial por tener una historia natural bien establecida, con un largo período presintomático y una lesión premaligna fácilmente reconocible y tratable, el pólipo adenomatoso. Todo ello hace que el cribado del CCR sea una estrategia altamente coste-efectiva y capaz de reducir la mortalidad asociada a esta enfermedad. Por último, el cribado del CCR consigue detectar y tratar adecuadamente la mayoría de pólipos adenomatosos.

En los individuos de más de 50 años sin factores de riesgo adicionales (población de riesgo medio), diversos estudios controlados han demostrado inequívocamente que el cribado mediante detección de sangre oculta en heces disminuye la mortalidad por CCR e incluso la incidencia de esta neoplasia. Por otra parte, un reciente ensayo clínico ha confirmado

Tabla 31-4 Estudios aleatorizados con terapias biológicas dirigidas en el tratamiento

		Pacientes (n)	Respuesta (%)
<b>Estudios anti-EGFR</b>			
BOND	Cetuximab vs IRI + cetuximab	111 vs 218	10,8 vs 22,9
NCIC CO.17	Soporte vs cetuximab	285 vs 287	0 vs 8
EPIC	IRI vs IRI + cetuximab	650 vs 648	4,2 vs 16,4
CRYSTAL	FOLFIRI vs FOLFIRI + cetuximab	599 vs 599	38,7 vs 46,9
OPUS	FOLFOX vs FOLFOX + cetuximab	168 vs 169	36 vs 46
COIN	FOLFOX o CAPEOX vs FOLFOX o CAPEOX + cetuximab	367 vs 362	50 vs 59
PRIME	FOLFOX vs FOLFOX + panitumumab	331 vs 325	48 vs 55
181 Study	FOLFIRI vs FOLFIRI + panitumumab	294 vs 303	10 vs 35
<b>Estudios Anti-VEGF</b>			
Hurwitz et al	IFL vs IFL + bevacizumab	411 vs 402	34,8 vs 44,8
E3200	FOLFOX vs FOLFOX + bevacizumab vs bevacizumab	291 vs 286 vs 243	8,6 vs 22,7 vs 3,3
NO16966	XELOX/FOLFOX vs XELOX/ FOLFOX + bevacizumab	701 vs 699	49 vs 47
<b>Estudios combinados anti-VEGF y anti-EGFR</b>			
BOND 2	Cetuximab + bevacizumab vs IRI + cetuximab + bevacizumab	40 vs 43	20 vs 37
PACCE	Oxaliplatino + bevacizumab vs oxaliplatino + bevacizumab + panitumumab	410 vs 413	48 vs 46
CAIRO-2	XELOX + bevacizumab vs XELOX + bevacizumab + cetuximab	368 vs 368	50 vs 52,7
EGFR: anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento endotelial; IRI: irinotecan; oxaliplatino; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; IFL: bolo fluorouracilo + irinotecan;			

368

la capacidad de la sigmoidoscopia para reducir la incidencia del CCR (más de un 20%) y la mortalidad asociada (más de un 30%). Finalmente, estudios observacionales también han demostrado la utilidad de la colonoscopia para el cribado en población de riesgo medio.

En las familias con síndrome de Lynch está bien establecido que la práctica de una colonoscopia anual o bienal a partir de los 25-30 años de edad disminuye la incidencia y mortalidad por CCR en estos individuos. En esta entidad, así como en la poliposis adenomatosa familiar, es posible efectuar el diagnóstico presintomático de la enfermedad mediante análisis mutacional de los genes reparadores del ADN (*MHS2*, *MLH1*, *MSH6* y *PMS2*) o del gen *APC*, respectivamente, en los familiares de riesgo.

De manera similar, se recomienda incluir a los individuos con familiares de primer grado con CCR en programas de cribado específicos, especialmente si el número de familiares afectados es elevado o alguno de ellos contrajo la enfermedad a una edad temprana.

## del cáncer colorrectal metastásico

Supervivencia libre de progresión (meses)	p	Supervivencia global (meses)	p
1,5 vs 4,1	< 0,001	6,9 vs 8,6	0,48
–	–	4,6 vs 6,1	0,005
2,6 vs 4,0	< 0,001	10 vs 10,7	0,71
8,0 vs 8,9	0,048	18,6 vs 19,9	–
7,2 vs 7,2			
8,6 vs 8,6		17,9 vs 17,0	0,68
8,0 vs 9,6	0,02	19,7 vs 23,9	
3,9 vs 5,9	0,004	12,5 vs 14,5	0,12
6,2 vs 10,6	< 0,0001	15,6 vs 20,3	0,001
4,7 vs 7,3 vs 2,7	< 0,0001	10,8 vs 12,9 vs 10,2	0,0011
8,0 vs 9,4	0,0023	19,9 vs 21,3	
4,9 vs 7,3		11,4 vs 14,5	
11,4 vs 10,0		24,5 vs 19,4	
10,7 vs 9,4	0,01	20,3 vs 19,4	0,16

FOLFIRI: fluorouracilo + irinotecan; FOLFOX: fluorouracilo + oxaliplatino; CAPEOX: capecitabina + XELOX: capecitabina + oxaliplatino.

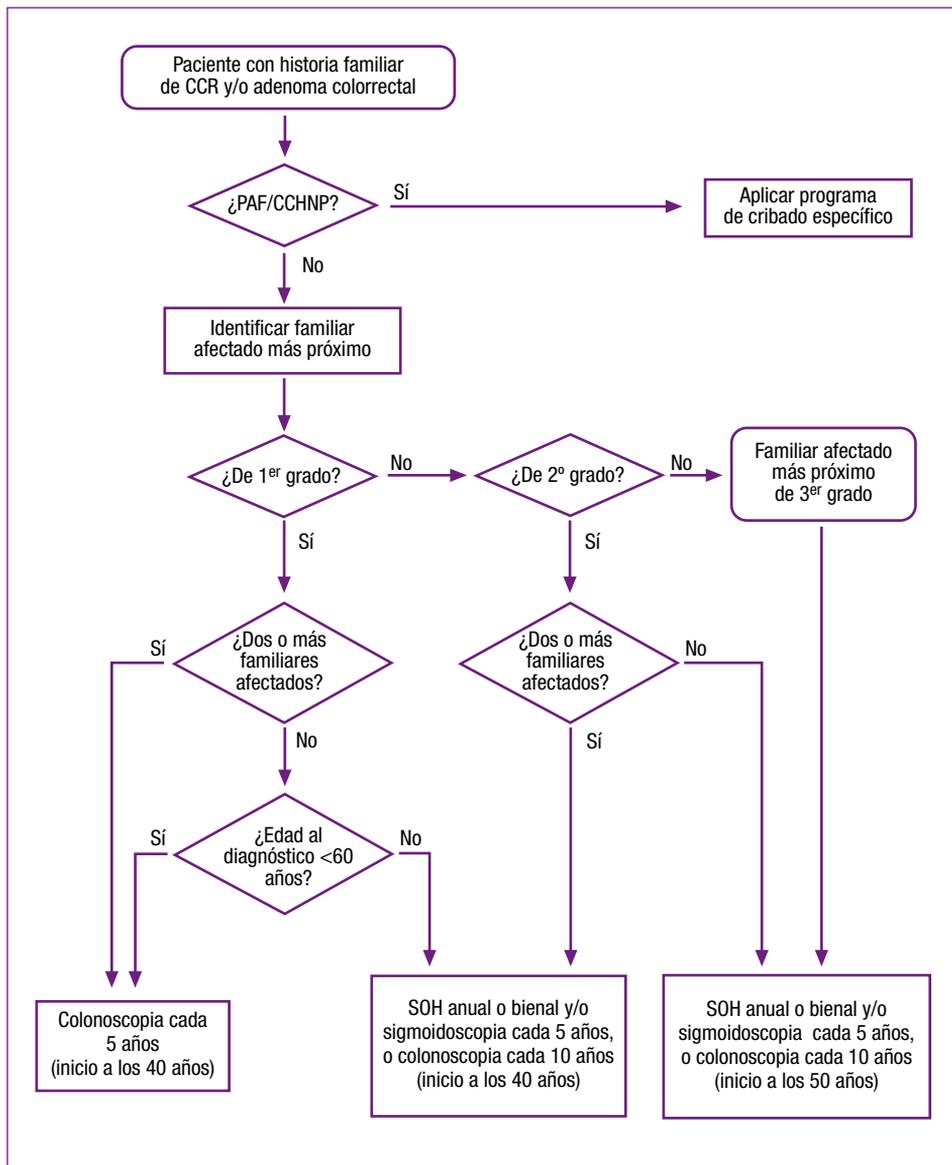
369

La periodicidad y la edad de inicio de las exploraciones endoscópicas dependerán de la historia familiar de CCR (fig. 31-1).

### Prevención terciaria o vigilancia

La profilaxis terciaria va dirigida a minimizar el impacto de las lesiones colorrectales sobre el pronóstico de los pacientes, y se basa en los programas de vigilancia. Estas medidas persiguen la detección precoz de una eventual recidiva neoplásica o de eventuales lesiones metacrónicas en aquellos individuos que han desarrollado un adenoma (véase el Capítulo 30) o CCR.

En relación con el CCR, está bien establecido que los programas de vigilancia postoperatoria favorecen la detección de lesiones en estadios iniciales y que ello repercute en un



**Figura 31-1.** Estrategia de cribado en el cáncer colorrectal (CCR) familiar. PAF: poliposis adenomatosa familiar; CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis; SOH: sangre oculta en heces.

aumento de la supervivencia. Sin embargo, no se conoce con exactitud qué exploraciones deben incluir ni su periodicidad. Diversos estudios controlados, así como metanálisis recientes, demuestran el beneficio de la realización periódica de controles clínicos, monitorización de los niveles séricos de CEA y colonoscopia, mientras que es más controvertida la utilidad de las pruebas radiológicas.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La quimioterapia adyuvante mediante 5-fluorouracilo y oxaliplatino mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal en estadio III	1a	A
La resección quirúrgica del cáncer de recto requiere la exéresis completa del mesorrecto	3a	B
En el cáncer de recto, la radioterapia adyuvante disminuye la tasa de recidiva local	1d	A
En el cáncer de recto, la combinación de radioterapia y quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia global	1a	A
La combinación de 5-fluorouracilo con irinotecan o oxaliplatino mejora la supervivencia global de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico irreseccable	1a	A
La administración de terapias biológicas dirigidas junto con quimioterapia mejora la supervivencia global de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico irreseccable	1a	A

371

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:2091-6.
- Andreu M, Marzo M, Mascort J, et al en representación de la Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España. Prevención cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:137-9.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624-33.
- Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncology*. 2009;10:44-52.
- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010;375:1030-47.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology*. 2001;21:198-213.
- Lindor NM, Rabe K, Petersen GM. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA*. 2005;293:1979-85.
- Pfister DG, Benson AB 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:375-82.
- Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, For the Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;296:1986-94.
- Regula J, Rupinski M, Kraszawska E, et al. Colonoscopy in colorectal cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006;355:1863-72.
- Wolpin BM, Mayer R. Systemic Treatment of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2008;134:1296-310.

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- De las tres estrategias empleadas para el cribado poblacional del cáncer colorrectal (prueba de detección de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia y colonoscopia), se desconoce cuál es la más eficaz en términos de reducción de la mortalidad.
- Se desconoce el efecto beneficioso de combinar terapias biológicas dirigidas (bevacizumab o cetuximab) con las pautas clásicas de fluorouracilo-oxaliplatino en el tratamiento complementario del cáncer de colon resecado.
- En el cáncer de recto, los regímenes de quimiorradioterapia se basan en el uso de infusión continua de fluorouracilo o capecitabina oral, pero se desconoce la eficacia de otros citotóxicos (oxaliplatino) o terapias biológicas dirigidas (bevacizumab o cetuximab).

# Enfermedad rectoanal benigna

M. Mínguez Pérez y V. Sánchez Soler

373

## ENFERMEDAD HEMORROIDAL

### Definición

Las hemorroides son estructuras fisiológicas constituidas por plexos vasculares arteriovenosos que forman un almohadillado a lo largo del canal anal. La enfermedad hemorroidal se define como una serie de síntomas y signos (dolor, prurito, prolapso, sangrado, etc.) atribuibles al tejido hemorroidal generalmente secundarios a alteraciones estructurales de éste (dilatación e ingurgitación) y/o de los tejidos de sostén.

### Clasificación y tratamiento

#### *Hemorroides internas*

Se sitúan proximalmente a la línea dentada y están cubiertas por mucosa rectal y mucosa de transición. Se subclasifican en cuatro grados dependiendo de la extensión del prolapso (tabla 32-1).

#### *Sospecha clínica*

Las rectorragias y el prolapso son los signos cardinales de la enfermedad hemorroidal interna. “La hemorragia” puede estar presente en todos los grados hemorroidales, y aparece generalmente en relación con la defecación. La sangre es roja y brillante, aparece tras la expulsión de heces limpias e impregna el papel al limpiarse. El “prolapso hemorroidal” es descrito por los pacientes como la exteriorización de la mucosa intestinal durante la defecación. En los grados III y IV, se asocian otros síntomas, como malestar perianal, prurito anal o manchado mucoso.

La presencia de dolor indica, generalmente, la existencia de una trombosis hemorroidal y/o el atrapamiento en un ano hipertónico de los plexos hemorroidales.

#### *Diagnóstico*

Se establece por inspección anal, rectosigmoidoscopia flexible/rígida y, en el caso de estar indicada la colonoscopia, ésta debe realizarse antes de iniciar el tratamiento.

#### *Tratamiento*

1. *Medidas conservadoras.* La mayoría de los síntomas hemorroidales mejoran o desaparecen consiguiendo una defecación sin esfuerzo y observando unas medidas higié-

Tabla 32-1 Clasificación anatomoclínica de las hemorroides internas

**Hemorroides de grado I:**

Cuando las almohadillas hemorroidales protruyen en el canal anal, pero no descienden por debajo de la línea dentada durante el esfuerzo defecatorio

**Hemorroides de grado II:**

Cuando se prolapsan a través del canal anal durante la maniobra de defecación, pudiéndose ver en el margen anal, pero desaparecen espontáneamente al cesar el esfuerzo defecatorio

**Hemorroides de grado III:**

Cuando el prolapso desciende por debajo del margen anal y sólo desaparece con maniobras de reducción digital

**Hemorroides de grado IV:**

Cuando el prolapso se mantiene de forma continua por debajo del margen anal o se reproduce inmediatamente tras su reducción

374

nicas elementales. La reducción de la consistencia de las heces debe conseguirse con alimentos ricos en fibra (verduras, legumbres, frutas), productos alimentarios enriquecidos con fibra o asociando entre 3,5 y 10,5 g/día de *Plantago ovata*. Si es necesario se añaden laxantes suaves, como la lactulosa 20-100 g/día. Se debe evitar el esfuerzo defecatorio prolongado y fomentar la máxima higiene, limpiando el ano delicadamente con agua y secándolo posteriormente con toallitas suaves. Existen multitud de pomadas “supuestamente antihemorroidales” que mejoran los síntomas del paciente, aunque no modifican el sangrado ni la evolución de la enfermedad. La mayoría contienen corticosteroides, anestésicos y antisépticos. Los anestésicos tópicos (mejoran las molestias y el prurito) no deben ser usados demasiado tiempo, porque producen hipersensibilidad y dermatitis de contacto; del mismo modo, el uso prolongado de corticosteroides puede provocar atrofia cutánea y sobreinfección. La administración de diosmina oral en pleno brote y a dosis elevadas (300 mg/4 veces al día) parece mejorar los síntomas.

2. *Tratamientos mínimamente invasivos.* Ante el fracaso o la intolerancia a las medidas previas se puede optar por varios procedimientos que se realizan normalmente de forma ambulatoria. La ligadura con banda elástica es el procedimiento más utilizado, con éxito en el 70-80% de los pacientes y más eficaz que la escleroterapia. Por lo general, tras la aplicación de bandas elásticas, se produce una sensación de opresión leve en la zona anal y posteriormente aparece la lesión propia del desprendimiento de la hemorroide que ocurre sobre el quinto día. Ocasionalmente los pacientes pueden presentar dolor intenso, infecciones o trombosis de otras hemorroides. Existen métodos que utilizan láser, infrarrojos o coagulación bipolar para destruir las hemorroides internas cuya eficacia es similar a la escleroterapia e inferior a la ligadura.

3. *Cirugía.* La hemorroidectomía “abierta” es la técnica de elección en las hemorroides grado IV, en caso de asociarse a un prolapso mucoso importante se opta por una hemorroidectomía circular “cerrada”.

### Hemorroides externas

Se ubican distalmente a la línea pectínea y están recubiertas por el anodermo y la piel perianal.

### Sospecha clínica

Se caracterizan por la aparición súbita de dolor anal continuo, intensificado con la defecación, que alcanza su máxima intensidad a los 2-3 días y desaparece en una semana. Ello es consecuencia de la trombosis del plexo hemorroidal.

### Diagnóstico

En la inspección del ano se observa, en el margen anal, uno o varios nódulos subcutáneos, violáceos-azulados, dolorosos y duros al tacto, recubiertos de piel edematosa y en ocasiones ulcerada con salida parcial del trombo.

### Tratamiento

Además de las medidas conservadoras descritas en el tratamiento de las hemorroides internas es importante asociar analgésicos/AINE orales (metamizol magnésico de 0,5-2 g o ibuprofeno de 400-600 mg cada 8 h), baños de asiento con agua templada y anestésicos tópicos. Entre las primeras 24 y 72 h debe realizarse una exéresis de la hemorroide trombosada con anestesia local. En caso de que el diagnóstico sea más tardío, o los síntomas sean mínimos, se puede mantener el tratamiento médico.

375

## FISURA ANAL

### Concepto y clasificación

La fisura anal es un desgarramiento longitudinal o úlcera de la piel del canal anal situado justo por debajo de la línea dentada.

Se clasifican, según el tiempo de evolución, en agudas y crónicas (duración mayor de 6-8 semanas), y en función de su etiología, en idiopáticas o secundarias. La mayoría de las fisuras anales son idiopáticas y se localizan en la línea media posterior (90% de los casos).

### Diagnóstico

La fisura anal se sospecha en pacientes que describen un dolor desgarrante con el paso de las deposiciones y postevacuación, asociado en ocasiones a pequeños restos de sangre roja en el papel al limpiarse. El prurito y la secreción anal suelen estar presentes en la fase crónica de la lesión.

El diagnóstico se establece mediante la inspección anal, mientras el paciente realiza una maniobra de defecación. Dado que el canal anal está hipertónico y es muy doloroso, la separación de los márgenes anales para observar la lesión debe hacerse con mucho cuidado y, frecuentemente, precisa la aplicación tópica de anestésicos en forma de pomadas o inyectables.

La “fisura anal aguda” se caracteriza por ser un desgarramiento superficial de bordes limpios, mientras que la “fisura anal crónica” es la evolución de la aguda, que se transforma en un desgarramiento profundo con una úlcera de bordes indurados, en cuyo lecho pueden apreciarse las fibras blanquecinas del esfínter anal interno (EAI) y, generalmente, se acompañan de un pliegue cutáneo indurado en el extremo distal y una papila hipertrófica en el borde proximal.

## Tratamiento

### Fisura aguda

Se debe corregir el estreñimiento, facilitar la apertura del canal anal durante la defecación y disminuir el dolor. Para ello se pauta una dieta rica en fibra, suplementos de fibra dietética, *P. ovata* y/o lactulosa y analgésicos orales y/o anestésico tópico en forma de gel unos minutos antes de defecar. Es importante que la aplicación tópica no sea traumática; para ello es recomendable que el paciente impregne digitalmente el ano mientras realiza maniobras suaves de defecación. Las cremas tópicas “antiinflamatorias” no han demostrado ser más eficaces que el placebo. Los baños de asiento con agua tibia pueden ayudar a relajar el EAI. Con estas medidas la mayoría de las fisuras agudas cicatrizan y quedan asintomáticas. En el caso de que esto no ocurra, se pueden utilizar 2 veces al día ungüentos de nitroglicerina (0,2%) o de dinitrato de isosorbida 5 veces al día (1%). Estas sustancias disminuyen la hipertonia del EAI, alivian el dolor y promueven la curación de la fisura. El efecto secundario más frecuentemente observado es la cefalea (20-60% de pacientes). La cefalea aparece en las primeras semanas de tratamiento y no suele durar más de 30 min. En ocasiones obliga a suspender el tratamiento. No existen estudios a largo plazo que analicen la recurrencia de las fisuras después de este tratamiento.

376

### Fisura crónica

Además de las medidas especificadas en la fisura aguda se puede utilizar:

#### Tratamiento farmacológico

- Inyección intraesfintérica de toxina botulínica (5-25 U). Esta técnica, en los escasos estudios controlados existentes, consigue la curación de la úlcera y el alivio sintomático en el 80-100% de los casos a los 6 meses de su aplicación, y produce una disminución de las presiones del canal anal transitoria, entre 4 y 8 semanas. Los pacientes que no responden a la primera inyección o que presentan recidiva pueden recibir una segunda dosis con una posibilidad de respuesta superior al 60%. Hasta un 7% de pacientes pueden presentar incontinencia de gases leve y transitoria. El porcentaje de recidiva a los 4 años tras la cicatrización es superior al 40%, en relación con la localización anterior de la fisura, mayor tiempo de evolución o necesidad de dosis repetidas.
- Pomada con nitroglicerina al 0,2-0,4%, 2 veces al día y siempre después de cada deposición. El porcentaje de curación oscila entre el 40 y el 60% a las 4-8 semanas. El efecto secundario más frecuente es la cefalea.

Aunque ambos tratamientos (nitroglicerina tópica o toxina botulínica) pueden ser una buena opción terapéutica como primera línea de tratamiento, el precio, la necesidad de personal experto y la presencia infrecuente de incontinencia anal hace que la toxina botulínica no sea la primera opción. Se recomienda, por tanto, la nitroglicerina como opción recomendable en primer lugar, dejando como segunda opción la toxina botulínica para pacientes en los que la nitroglicerina esté contraindicada, no se tolere o sea ineficaz.

Aunque no están comercializadas, tanto la pomada de diltiazem (0,2%) como la de betanecol (0,1%), aplicadas 3 veces al día, han demostrado que producen la cicatrización de la fisura en el 60-75% de pacientes sin producir efectos secundarios.

### Tratamiento quirúrgico

Cuando fracasa el tratamiento médico debe indicarse el quirúrgico. Actualmente se considera la esfinterotomía lateral del EAI como el tratamiento más seguro y eficaz (superior al 90%). Antes de realizar el tratamiento quirúrgico es recomendable observar la existencia de hipertonia del canal anal mediante la realización de una manometría. El efecto secundario más importante es la presencia de incontinencia anal leve (fundamentalmente de gases), que puede ser de hasta el 30-45% en el postoperatorio inmediato y del 6-30% a largo plazo, siendo más frecuente en mujeres, sobre todo en multíparas. Por ello, el tratamiento médico en pacientes de alto riesgo de incontinencia poscirugía debe ser completo.

## PRURITO ANAL

### Concepto

Se caracteriza por crisis paroxísticas, fundamentalmente nocturnas, de picor en el ano y en la piel circundante al orificio anal. Es un síntoma frecuente que afecta al 1-5% de la población general con predominio en los varones.

### Clasificación

El prurito anal puede ser primario (idiopático) o secundario a una causa identificada (tabla 32-2). El prurito anal puede llegar a ser muy intenso, ocasionando la aparición de un cír-

Tabla 32-2 Causas de prurito anal secundario

#### Enfermedades anorrectales:

Hemorroides, moluscos anales, prolapso rectal, síndrome del perineo descendente, incontinencia anal, fístula o fisura anal, criptitis y papilitis, proctitis, carcinoma anal, adenoma vellosa

#### Infecciones e infestaciones:

Bacterias (*Corynebacterium minutissimum*), virus (*Molluscum contagiosum*, condiloma acuminado, herpes simple, herpes zóster), hongos (candidiasis), parasitosis (parásitos intestinales, *Pediculus pubis*, sarna), infecciones genitourinarias (herpes anogenital, gonococia, sífilis secundaria)

#### Causas iatrógenas:

Antibióticos orales (tetraciclina, eritromicina, lincomicina), laxantes (parafina), productos locales (ungüentos, desodorantes, polvos, jabones, supositorios, anestésicos tópicos, corticosteroides tópicos, lanolina)

#### Enfermedades dermatológicas:

Psoriasis, eccema atópico, dermatitis seborreica, liquen plano, vaginitis atrófica

#### Enfermedades sistémicas:

Diabetes mellitus, uremia, ictericia colestásica

#### Otras causas:

Higiene insuficiente o excesiva, aumento de la temperatura y la humedad (ropa ajustada, clima caluroso, obesidad, ejercicio físico, ocupación), dieta (café, té, chocolate, colas, leche, cerveza, vino, cítricos, tomates)

culo vicioso de picor-lesiones por rascado-picor (con infección sobreañadida o sin ella). En general, el prurito intenso suele ser de origen psicógeno, mientras que el moderado es más indicativo de la etiología orgánica.

### Diagnóstico

Es a menudo difícil, dado que hay que descartar todas las causas de prurito mediante una cuidadosa anamnesis y una exploración clínica general y especial de la región perineal. Además, deberán realizarse determinaciones analíticas, exámenes microbiológicos de las heces y del exudado anal y, frecuentemente, el estudio visual y anatomopatológico de la piel por un dermatólogo. Las lesiones por prurito puede clasificarse según los criterios del Washington Hospital Center en:

378

- Grado I: piel roja e inflamada.
- Grado II: piel blanquecina liquenificada.
- Grado III: piel liquenificada con estrías, surcos o ulceraciones.

### Tratamiento

Es específico siempre que se identifique la causa. Además, tanto en el secundario como en el idiopático deben tratarse los síntomas con el fin de romper el círculo vicioso del picor-lesiones por rascado-picor. Para ello se deben establecer las siguientes recomendaciones terapéuticas:

- Tranquilizar al paciente y establecer una buena relación médico-paciente.
- Suspender antibióticos, agentes tópicos o laxantes, así como cualquier alimento o bebida que pueda desencadenar la sintomatología (té, café, chocolate, colas, especias, bebidas alcohólicas, cítricos, frutos secos).
- Evitar la utilización de prendas de vestir (en particular ropa interior y de cama) muy ajustadas o de abrigo para impedir el aumento excesivo de la temperatura perineal.
- Mantener cortas las uñas para reducir las lesiones por rascado e inclusive utilizar guantes de hilo por la noche.
- Mantener el área perineal limpia y seca mediante baños de asiento varias veces al día (sobre todo tras la defecación) con agua o con una solución acuosa de permanganato potásico (1:10.000), seguidos de un secado cuidadoso de la zona; para ello puede ser útil el empleo de secadores eléctricos o apósitos de algodón que pueden espolvorearse con talco o almidón para evitar que se adhieran a la piel. No debe utilizarse papel higiénico ni agua jabonosa para limpiar la piel. Es recomendable llevar siempre toallitas húmedas no alcohólicas para dicho fin.
- En los casos más intensos de prurito puede utilizarse capsaicina en pomada o una loción antipruriginosa, antiséptica y astringente, como la tintura de Castellani, 2 veces al día durante 3-4 semanas.
- Los pacientes con prurito nocturno intenso pueden beneficiarse de la aplicación de una pequeña cantidad de crema de hidrocortisona al 1% y la administración de antihistamínicos orales (clorhidrato de hidroxina de 10-25 mg).

La mayoría de los pacientes responderán a este tratamiento, aunque la recurrencia de los síntomas es frecuente. En caso de fracaso es necesario solicitar una segunda opinión al dermatólogo.

## ABSCESOS ANORRECTALES

### Concepto

Los abscesos anorrectales son infecciones localizadas en los espacios adyacentes al ano y/o el recto. La infección se puede iniciar desde: fisura, hemorroides prolapsadas, lesiones superficiales de la piel o lesiones traumáticas. Sin embargo, en la mayoría de pacientes el origen es criptoglandular. Son entre 2 y 3 veces más frecuentes en varones, con un pico de incidencia entre la tercera y cuarta década. En determinadas enfermedades específicas como en la enfermedad de Crohn, la tuberculosis, enfermedades malignas o inmunodepresión se pueden observar con frecuencia estas infecciones localizadas. Se clasifican según la localización en: perianal, interesfinteriano, isquiorrectal y supraesfinteriano.

### Clínica

El absceso anorrectal perianal o submucoso se caracteriza por la presencia de dolor constante, de pocos días de evolución, en la zona perianal que aumenta al andar y al sentarse. En general, no hay otros síntomas, pero también puede cursar con fiebre y cuadro séptico. La inspección y palpación del ano y de la región perianal evidencian una zona hiperémica, indurada muy dolorosa a la presión. Los abscesos más profundos tienen un curso insidioso con molestias en el recto, el hipogastrio y, en ocasiones, la espalda. Es difícil localizarlos a la palpación. Para conocer la ubicación perfecta y su extensión se requieren técnicas complementarias, como la ecografía anal y rectal, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), si bien en ocasiones es imprescindible valorar al paciente en quirófano con anestesia general.

379

### Tratamiento

Se debe realizar lo antes posible un drenaje quirúrgico tanto si los abscesos fluctúan como si no. En el caso de que se sospeche la existencia de una enfermedad de Crohn, los estudios complementarios se realizarán siempre tras el drenaje.

## FÍSTULAS ANORRECTALES

### Concepto

La fístula es un trayecto tubular fibroso con tejido de granulación que está abierto por un orificio (primario o interno), en el canal anal o en el recto, y se comunica con la piel perianal por uno o varios orificios (secundarios). La mayoría de las fístulas anorrectales son la evolución a la cronicidad de un absceso, de manera que tienen el mismo origen etiológico.

### Clasificación

Según las trayectorias seguidas en relación con los esfínteres anales, las fístulas anorrectales se clasifican en cuatro grupos: interesfintéricas, transesfintéricas, supraesfintéricas y extraesfintéricas.

### Clínica

Se manifiestan como supuración perineal de pus, sangre, moco y, en ocasiones, materia fecal. El dolor aparece cuando cesa el drenaje por obstrucción del orificio secundario.

Siempre suele haber una historia reciente de drenaje espontáneo o quirúrgico de un absceso. Además, en las fístulas secundarias suelen existir síntomas propios de la enfermedad causal. En la inspección se puede observar el orificio secundario y, en ocasiones, al apretar la piel circundante, salen gotas de pus. El orificio primario o interno se observa mediante anoscopia o rectoscopia. Al tacto se puede, en ocasiones, palpar un trayecto indurado y doloroso. Aunque la exploración bajo anestesia se considera el método diagnóstico óptimo, la ecografía endoanal (con o sin peróxido de hidrógeno inyectado en el tracto fistuloso), la RM y la TC son técnicas que permiten hacer un diagnóstico morfológico con excelente sensibilidad y especificidad.

## Tratamiento

Las fístulas bajas (las que no afectan al esfínter externo ni al músculo puborrectal) se tratan quirúrgicamente mediante fistulectomía. Cuando el trayecto es complejo o alto y la cirugía puede lesionar los esfínteres, quedando como secuela una incontinencia fecal, se deben realizar técnicas quirúrgicas específicas (setón, colgajo de avance mucoso, etc.). Si existe enfermedad de Crohn hay que administrar el tratamiento específico de ésta y programar, si no hay respuesta, el tratamiento quirúrgico menos agresivo posible. El sellado de la fístula con cola de fibrina puede ser viable en pacientes con alto riesgo de incontinencia o quirúrgico, aunque su recidiva a largo plazo es alta.

380

## INCONTINENCIA ANAL

### Concepto

Es el escape involuntario de heces o gases por el ano.

### Clasificación

- Según la etiología: incontinencia primaria, cuando la causa radica en una alteración a nivel de las estructuras anorrectales y neurológicas implicadas en la continencia fecal, e incontinencia secundaria cuando acontece a pesar de la integridad de éstas.
- Según la existencia de lesiones: incontinencia fecal funcional e incontinencia fecal con lesiones estructurales anorrectales.
- Según la gravedad: incontinencia menor, escape de gases o heces líquidas e incontinencia mayor, escape de heces sólidas.

### Diagnóstico

La confirmación se hace por anamnesis dirigida. Los criterios diagnósticos (Roma III) son:

1. Incontinencia fecal funcional. Se define como el paso incontrolado de material fecal en personas mayores de 4 años, al menos en los 3 últimos meses, con alteración funcional sin lesión estructural significativa muscular ni de su inervación —se incluyen pequeñas lesiones del esfínter o la inervación—, en pacientes con hábito defecatorio normal o cuando concorra la incontinencia con impactación fecal o diarrea. También se incluye la incontinencia de causa psicológica.

2. Incontinencia no funcional. Se basa en la observación, mediante exploración física o técnicas manométricas, ecográficas, radiológicas o electromiográficas, de lesiones estructurales en recto-ano. Las causas más frecuentes de incontinencia en el adulto son las debidas a debilidad esfinteriana secundaria a traumatismos quirúrgicos, desgarros obstétricos, accidentes, neuropatías selectivas del nervio pudendo y alteraciones mixtas de la sensibilidad rectal, del comportamiento y debilidad muscular. La exploración clínica revela en la mayoría de los casos alteraciones morfológico-estructurales de la piel perianal y del canal anal (cicatrices, estenosis, ano entreabierto, prolapso mucoso o completo), junto con lesiones de la piel debidas al escape (dermatitis). En el tacto anorrectal se detecta una disminución del tono del canal, tanto en reposo (debilidad del EAI), como tras contracción voluntaria (debilidad del esfínter anal externo) y, en ocasiones, la presencia de cicatrices, prolapsos incompletos y fecalomas.

381

## Tratamiento

### *Medidas generales y tratamiento farmacológico*

Se realiza corrección del hábito defecatorio con dietas astringentes y antidiarreicos. Loperamida ha demostrado ser superior a la codeína y al difenoxilato y se asocia a menos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (SNC). En pacientes con incontinencia a heces líquidas se utilizan formadores de volumen (*P. ovata*) para aumentar la consistencia de las heces. Con todo ello, y con la aplicación de programas de limpieza intestinal para eliminar y prevenir la formación de fecalomas, apoyo psicológico y utilización de paños de contención se consigue una mejoría en el 11-47% de los casos. Las incontinencias secundarias deben recibir el tratamiento específico de la causa que la origina.

### *Biofeedback*

Consiste en programas de aprendizaje basados en ejercicios de la musculatura esfinteriana, ayudados con la monitorización de la función de forma visual o auditiva y coordinados con estímulos de percepción rectal. El tratamiento tras el *biofeedback* mejora la incontinencia en el 63-100% de los pacientes. Este tratamiento no puede realizarse en pacientes con lesiones neurológicas graves, que se asocian a ausencia total de sensibilidad, o en pacientes con alteraciones neurológicas o miopáticas que carecen de capacidad para contraer la musculatura estriada esfinteriana. El papel que ejerce la monitorización de la función en el tratamiento es cuestionable basándose en la evidencia del único ensayo clínico disponible, pero la gran experiencia existente en ensayos clínicos no controlados hace que las principales guías y asociaciones internacionales lo consideren un método seguro y eficaz, y lo recomienden para el tratamiento de la incontinencia fecal.

### *Tratamiento quirúrgico*

Se debe plantear en pacientes jóvenes con un traumatismo esfinteriano evidente, generalmente de origen obstétrico, y en aquellos pacientes que tras recibir tratamiento médico y rehabilitador no se ha conseguido corregir la incontinencia fecal y/o ésta condicione su vida social y/o laboral, su salud o afecte a su autoestima, siempre que se hayan puesto de manifiesto defectos anatómicos o neurológicos evidentes.

- Esfinteroplastia con plicatura del puborrectal: es el método patrón oro. Se acepta una continencia postoperatoria entre el 80 y el 90%, siempre que no se asocie a neuropatía grave.
- Trasposición de músculos (glúteos o gracilis) con neuroestimulación: en lesiones musculares graves, tras fracaso de la estricturoplastia o en neuropatías pudendas graves.
- Esfínter artificial: indicado en pacientes con ausencia de esfínteres, neuropatía grave o fracaso de otras técnicas quirúrgicas. Las complicaciones infecciosas y la mala tolerancia son elevadas, por lo que frecuentemente es necesario retirar el esfínter.

### *Neuroestimulación del nervio sacro*

Está indicada en pacientes con incontinencia en los que fracasa el tratamiento conservador y cuyos esfínteres anales estén íntegros o presenten mínimas lesiones. Inicialmente se implanta temporalmente un electrodo estimulador en S3, y en caso de observar mejoría de la continencia se implanta de forma definitiva.

382

### *Colostomía de descarga*

Cuando fracasan las técnicas anteriores o la lesión del periné impide la realización de éstas.

## **PROLAPSO RECTAL**

### **Prolapso rectal completo**

#### *Definición*

Es la protrusión de todas las capas de la pared rectal a través del canal anal. Debe distinguirse del prolapso mucoso, en el que sólo protruye la mucosa, y del prolapso rectal interno, en el que la porción superior del recto y/o el sigma se prolapsan dentro de la ampolla rectal sin alcanzar el orificio anal.

#### *Clínica*

Los síntomas son debidos al prolapso per se e incluyen malestar perianal, sensación de evacuación incompleta, tenesmo y manchado de contenido fecal con moco y, en ocasiones, sangre. Por lo general, se asocia a debilidad esfinteriana (fundamentalmente del EAI) y de los músculos del suelo pélvico, y en el 26-80% de los casos a incontinencia anal.

#### *Diagnóstico*

Inspección visual del periné en reposo y tras un esfuerzo defecatorio para observar la protrusión del recto con una mucosa muy enrojecida.

#### *Tratamiento*

En los niños el tratamiento inicial debe ser siempre conservador mediante la reducción manual del prolapso y la aplicación de medidas correctoras del esfuerzo defecatorio. En los adultos, además de medidas conservadoras, el tratamiento se basa en la aplicación de diferentes técnicas quirúrgicas que persiguen la fijación del recto (rectopexia). Estas técnicas se pueden realizar por vía transabdominal, abierta o laparoscópica, o por vía perineal.

No existen evidencias sobre qué técnica ofrece los mejores resultados. La decisión sobre la técnica quirúrgica elegida debe ser individualizada.

### **Prolapso rectal interno (intususcepción)**

#### *Diagnóstico*

Es más complejo y exige la utilización del rectoscopio para observar la protrusión en el momento del esfuerzo defecatorio o la realización de defecografía. Predomina en las mujeres, y el síntoma más frecuente es la sensación de evacuación incompleta; además, pueden presentar tenesmo, pesadez rectal, sensación de llenado pélvico y dolor en pelvis, espalda o muslos.

#### *Tratamiento*

No está plenamente establecido, y mientras algunos autores recomiendan la cirugía precoz (rectopexia) con el fin de que no avance el prolapso y protruya hacia el canal anal, otros mantienen el tratamiento conservador con medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas para combatir los síntomas hasta que aparece incontinencia, momento en el que se indica la cirugía.

383

## **SÍNDROME DE LA ÚLCERA SOLITARIA DEL RECTO**

### **Definición**

Consiste en la presencia de una o varias úlceras en el recto asociadas a rectorragias, defecación dificultosa, esfuerzo excesivo en la fase expulsiva de la defecación, eliminación de moco y dolor en la región perineal. Es una afección crónica benigna que aparece sobre todo en adultos jóvenes, con preferencia del sexo femenino.

### **Diagnóstico**

Mediante rectoscopia se observan una o varias úlceras, por lo general, en la pared anterior del recto, a unos 4-10 cm del margen anal externo, rodeadas de una mucosa eritematosa. El diagnóstico debe establecerse mediante biopsia de la úlcera para descartar carcinoma, enfermedad de Crohn, proctitis y linfogranuloma venéreo. En la mayoría de los casos existe prolapso mucoso rectal y en el 60% de los pacientes, prolapso rectal completo.

### **Tratamiento**

Inicialmente debe ser siempre conservador, se dirige a evitar el esfuerzo defecatorio mediante supositorios de glicerina, laxantes de masa y medidas educadoras. En ausencia de respuesta, o cuando existe prolapso rectal asociado, debe planificarse la cirugía. Es frecuente la existencia de recidivas.

## **SÍNDROME DEL ELEVADOR DEL ANO**

Se trata de una entidad parcialmente conocida en la que existe dolor crónico en la zona alta del recto, que el paciente describe como una sensación de peso o ardor y que a menu-

do empeora con los movimientos defecatorios; se cree que está originado por espasmos de los músculos elevadores del ano.

### Criterios diagnósticos

Presencia de las siguientes características durante al menos 12 semanas, no necesariamente consecutivas, en los últimos 6 meses: a) dolor rectal crónico recurrente; b) episodios de 20 min de duración o más; c) exclusión de otras causas de dolor rectal, como isquemia, enfermedad inflamatoria intestinal, criptitis, absceso, fisura, hemorroides, prostatitis y úlcera rectal solitaria, y d) dolor al traccionar la lazada del puborrectal en sentido posterior durante la exploración digital anorrectal.

### Tratamiento

Intentar relajar los músculos elevadores del ano mediante baños de asiento, relajantes musculares (diazepam, metocarbamol, ciclobenceprina), corrientes electrogalvánicas y/o entrenamiento mediante *biofeedback*. Los estudios publicados no incluyen grupo control y la respuesta al tratamiento es muy diversa. Debe evitarse la cirugía.

384

## PROCTALGIA FUGAZ

### Concepto

Es un dolor anorrectal súbito, recidivante e intenso, de escasa duración (segundos) y predominio nocturno (despierta al paciente) que desaparece totalmente. No hay alteraciones estructurales ni alteraciones en pruebas de laboratorio que apoyen el diagnóstico. Se piensa que el origen es debido a un espasmo muscular.

### Diagnóstico

El diagnóstico es clínico.

### Tratamiento

La corta duración y el carácter esporádico impide un tratamiento preventivo. Debe tranquilizarse al paciente mediante una explicación detallada de la naturaleza benigna de la afección. La administración de salbutamol inhalado inmediatamente cuando aparezca el dolor reduce la duración de la crisis.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
<b>Hemorroides</b>		
En hemorroides de grado I el tratamiento de inicio debe ser conservador con medidas higiénico-dietéticas y pomadas antihemorroidales	1c	A
En hemorroides de grado I en las que fracasa el tratamiento conservador así como de grado II y grado III, la ligadura con bandas es el tratamiento más eficaz	1c	A

Las hemorroides de grado I que no responden a tratamiento conservador pueden ser tratadas con fotocoagulación con infrarrojos o escleroterapia	2a	B
En hemorroides de grado IV la cirugía es la técnica de elección	1c	A
<b>Fisura anal</b>		
En la fisura anal crónica <i>P. ovata</i> es eficaz en la cicatrización y su uso prolongado disminuye el porcentaje de recidivas tras la cicatrización	2a	B
La toxina botulínica inyectada en esfínteres anales es eficaz en el tratamiento de la fisura anal crónica hasta en el 80% de pacientes a los 6 meses siendo, sin embargo, importante el porcentaje de recidivas	1b	A
La nitroglicerina tópica al 0,2% es eficaz en el tratamiento de la fisura anal crónica aunque la presencia de efectos secundarios (cefalea) hace que deba suprimirse en un porcentaje elevado de pacientes	1a	A
El tratamiento combinado con nitroglicerina tópica y toxina botulínica es eficaz en la curación de fisuras que no han respondido al tratamiento con nitroglicerina	1b	A
El tratamiento de la fisura anal crónica con pomadas de diltiazem o de betanecol es eficaz, sin efectos secundarios	1b	A
En la fisura anal crónica el tratamiento más eficaz es la cirugía, fundamentalmente la esfinterotomía lateral, con bajo riesgo de recidiva. La posibilidad a largo plazo de presentar incontinencia anal hace que esta técnica deba ser prescrita en pacientes con hipertonía del canal anal que no han respondido a tratamiento médico	1a	A
<b>Absceso perianal</b>		
La cirugía debe realizarse en todo paciente con absceso perianal	1c	A
<b>Fístula perianal</b>		
El tratamiento electivo de la enfermedad fistulizante perianal es la cirugía	1c	A
En pacientes con riesgo quirúrgico puede tratarse la enfermedad fistulizante sellando el trayecto con cola de fibrina	2b	B
<b>Prurito anal</b>		
Únicamente se dispone de tratamiento médico basado en medidas higiénico-dietéticas elaboradas por expertos en esta patología	5	D
<b>Incontinencia anal</b>		
Medidas higiénico-dietéticas	5	D
Loperamida reduce la urgencia defecatoria y es mejor tolerada que otros antidiarreicos	1b	A
El <i>biofeedback</i> es el tratamiento de primera línea para cualquier tipo de incontinencia anal	1c	A
En pacientes con lesión del esfínter anal externo sin neuropatía que no responden a <i>biofeedback</i> , la esfinteroplastia es el tratamiento de elección. Es la técnica de primera línea inmediatamente después de producirse la lesión esfínteriana (desgarro obstétrico, traumatismo, etc.)	2a	B

### III. Intestino

La colocación de un neoesfínter con gracilis estimulado sólo está indicada en incontinencias graves con ausencia funcional o anatómica de los esfínteres anales 2b B

En pacientes con incontinencia anal e integridad anatómica de los esfínteres anales y sin neuropatía, que no han respondido a tratamiento médico ni a *biofeedback*, la neuromodulación de las raíces sacras es una indicación con escasos efectos secundarios 1a A

En pacientes no estreñidos, con fracaso de cualquier tratamiento médico y en los que existe lesión esfinteriana o ausencia funcional del canal anal la colocación del esfínter anal artificial puede ser eficaz, si bien las posibilidades de rechazo son muy elevadas 4 C

En pacientes con incontinencia anal sin posibilidad de tratamiento en los que la limitación de la calidad de vida así lo sugiera, la colostomía es el recurso último posible 5 D

#### **Prolapso rectal**

Rectopexia: vía transabdominal, abierta o laparoscópica, o vía perineal 1a A

#### **Úlcera solitaria del recto**

En la úlcera solitaria de recto debe darse tratamiento para el estreñimiento distal y evitar el uso de fármacos por vía anal. En casos extremos es necesaria la cirugía 5 D

#### **Síndrome del elevador del ano**

El tratamiento del síndrome del elevador del ano consiste en administrar miorelajantes sin que exista ningún ensayo clínico que demuestre su eficacia 5 D

#### **Proctalgia fugaz**

Dado que la duración sintomática del dolor en la proctalgia fugaz es tan corta no se dispone de fármacos que hayan demostrado eficacia en su tratamiento 5 D

386

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Baharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1510-8.
- Billingham RP, Isler JT, Kimmins MH, et al. The diagnosis and management of common anorectal disorders. *Curr Probl Surg*. 2004;41:586-645.
- Bleday R, Breen E. Treatment of Hemorrhoids. *Up To Date*. 2010; 18(1).
- Citron J, Park JJ, Orsay P, et al. Repair of fistulas-in-ano using fibrin adhesive: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:944-50.
- Madoff RD, Fleshman JW, AGA Technical Review on the Diagnosis and care of Patients With Anal Fissure. *Gastroenterology*. 2003;124:235-45.
- Madoff RD, Fleshman JW. American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Treatment of Hemorrhoids. *Gastroenterology*. 2004;126:1463-73.
- Marcello PW. Diseases of the anorectum. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L editores. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management*. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2010. pp. 2257-76.
- Nelson R. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; Issue 2. Art No. CD002199.

- Nicholls DA, Benerjee A. Rectal prolapse and solitary rectal ulcer syndrome. En: Nicholls JR, Dozois RR, editores. *Surgery of the colon & rectum*. Nueva York: Churchill Livingstone; 1997. pp. 739-65.
- Phillips R, Lunniss PJ. Anorectal sepsis. En: Nicholls JR, Dozois RR, editores. *Surgery of the colon & rectum*. Nueva York: Churchill Livingstone; 1997. pp. 255-84.
- Robson K, Lembo A. Fecal Incontinence in adults. *Up To Date*. 2010; 18(1).

#### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Dada la prevalencia de la enfermedad, el gran porcentaje de recidivas, el desconocimiento de tratamiento profiláctico y la ausencia de tratamiento óptimo, son necesarios estudios que ayuden a conocer la etiología de la patología hemorroidal.
- Es necesario realizar estudios farmacológicos e higiénico-dietéticos que utilizando mono o multiterapia consigan la mejoría clínica y la cicatrización de la fisura anal en porcentajes similares a los conseguidos por la cirugía, evitando el efecto secundario mas invalidante de ésta (incontinencia anal).
- Se desconoce el efecto real del *biofeedback* en la incontinencia anal. Se precisan estudios comparativos que aclaren si es imprescindible la monitorización de la función motora y sensorial con ayuda de técnicas manométricas o electromiográficas para conseguir la mejoría observada en los múltiples estudios no controlados publicados.
- Es imprescindible evaluar la eficacia de la neuromodulación sacra en pacientes con incontinencia anal en los que ha fracasado el tratamiento médico conservador incluido el *biofeedback*.
- Existe un desconocimiento total acerca de la historia natural, mecanismos causales y posibles tratamientos de patologías anorrectales tan frecuentes como el síndrome del elevador del ano o la proctalgiá fugaz.



# Isquemia intestinal

M.A. Montoro Huguet y M. Sans Cuffi

## CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

389

La isquemia intestinal es la condición clínica que aparece cuando el flujo sanguíneo del territorio mesentérico resulta insuficiente para satisfacer los requerimientos del intestino. Su prevalencia ha aumentado debido al envejecimiento progresivo de la población y en algunas series representa hasta el 5% de la mortalidad hospitalaria. En este Capítulo se expone el diagnóstico y manejo de las tres entidades clásicas: a) isquemia mesentérica aguda (IMA); b) isquemia mesentérica crónica (IMC), y c) colitis isquémica (CI).

## ISQUEMIA MESENTÉRICA AGUDA

### Definición y tipos

La IMA surge como consecuencia del déficit de aporte sanguíneo dependiente de la arteria mesentérica superior (AMS) pudiendo afectar al intestino delgado y/o al colon derecho (irrigado por la AMS). Representa 1/3 de todas las formas de isquemia intestinal y su curso suele ser dramático. Actualmente, representa 1 de cada 1.000 ingresos hospitalarios con una tasa de mortalidad del 60-70%.

### *Isquemia mesentérica aguda de origen arterial*

#### *Embolia de la arteria mesentérica superior*

Representa aproximadamente el 50% de los episodios de IMA. Las arritmias son el factor precipitante más común y con menor frecuencia la cardioversión y el cateterismo. Un dolor abdominal de comienzo súbito en este contexto debería despertar la sospecha de embolia de la arteria mesentérica superior (EAMS). Cuando el émbolo se aloja por encima de la bifurcación de la arteria ileocólica se denomina embolia mayor.

#### *Trombosis de la arteria mesentérica superior*

La trombosis de la arteria mesentérica superior (TAMS) representa el 15% de los casos de IMA y afecta a pacientes de edad avanzada con una marcada aterosclerosis. No es inhabitual que el enfermo refiera una historia de angina intestinal en las semanas o meses que preceden al episodio trombótico. La trombosis suele ocurrir en los 2 cm proximales al origen de la AMS y sus efectos suelen ser devastadores al afectar extensas áreas del intestino, desde el duodeno hasta el colon transverso.

### Isquemia mesentérica no oclusiva

La isquemia mesentérica no oclusiva (IMNO) es responsable del 20-30% de los episodios de IMA y surge como consecuencia del vasospasmo originado por sustancias vasoactivas liberadas en respuesta a una situación de bajo gasto (shock, arritmias, insuficiencia cardíaca). Es importante conocer que esta complicación puede no ser inmediata y aparecer horas o incluso días después de haber desaparecido el factor causal.

### Isquemia focal segmentaria

En la isquemia focal segmentaria (IFS) de origen arterial, un corto segmento de intestino se ve comprometido por circunstancias diversas: embolias de colesterol, vasculitis, traumatismos o lesiones por radiación. Éstas no suelen conducir a un deterioro clínico tan dramático debido a la rápida aparición de circulación colateral.

390

### Isquemia mesentérica aguda de origen venoso

#### Trombosis venosa mesentérica

La trombosis venosa mesentérica (TVM) incluye tres variantes: aguda, subaguda y crónica. Sólo la primera de ellas se comporta clínicamente como una IMA y representa el 10% de los casos. Las formas subagudas cursan con dolor abdominal, pero la velocidad con que se forma el trombo permite el desarrollo de colaterales que evitan el infarto intestinal. Las formas crónicas suelen ser indoloras y a menudo se descubren accidentalmente o en el curso de una hemorragia digestiva por varices esofagogástricas. La trombosis puede ser primaria (30%), cuando se debe a un trastorno de coagulación y secundaria (60%), como ocurre en los procesos intraabdominales asociados a pileflebitis (tabla 33-1).

**Tabla 33-1 Clasificación de las causas de trombosis venosa mesentérica**

**Primaria (30%):**

- Deficiencia de antitrombina III
- Deficiencia de proteína C
- Deficiencia de proteína S
- Policitemia vera
- Trombocitosis
- Neoplasias
- Anticonceptivos orales
- Embarazo
- Esplenectomía
- Anemia de células falciformes
- Síndrome mieloproliferativo

**Secundaria (60%):**

- Procesos sépticos intraabdominales: apendicitis, diverticulitis, colangitis, perforación gastrointestinal, abscesos
- Pancreatitis aguda y crónica
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Hipertensión portal
- Gastroenteritis aguda
- Neoplasia
- Traumatismo abdominal

### Isquemia focal segmentaria

La IFS de origen venoso aparece en la oclusión intestinal con estrangulación.

## Criterios diagnósticos

### Sospecha clínica

El diagnóstico de IMA en una fase precoz no es fácil, ya que los síntomas y signos son habitualmente inespecíficos. Cuando ya se ha producido el infarto intestinal y el paciente presenta claros signos de peritonitis y sepsis, la mortalidad es desproporcionadamente elevada (> 70%). Los siguientes postulados pueden ser de valiosa ayuda para aumentar el índice de sospecha:

1. Casi todos los pacientes con IMA presentan inicialmente un dolor abdominal agudo de intensidad extrema, sin signos peritoneales en sus fases iniciales. Solo cuando la oclusión se prolonga durante horas, aparece un vasospasmo que al agravar la hipoxia conduce a la necrosis gangrenosa con peritonitis.
2. La sospecha clínica debe aumentar cuando un dolor de tales características incide en un paciente con cualquiera de los factores de riesgo mencionados.
3. El dolor puede estar ausente hasta en un 25% de los casos con IMNO. En tal caso, los únicos signos podrían ser la presencia de una distensión abdominal o una hemorragia gastrointestinal no explicadas por otra causa.
4. En los pacientes ancianos, el dolor puede estar enmascarado por un estado de confusión mental que hace difícil la interpretación de la semiología.

391

Un 75% de los pacientes con IMA muestran una leucocitosis con desviación izquierda. Aunque no se ha descrito un marcador sérico específico para establecer un diagnóstico precoz, la elevación del dímero-D resulta sugestiva en un contexto apropiado. Las elevaciones de algunos enzimas (fosfatasa alcalina, LDH, y amilasa), así como la presencia de acidosis láctica reflejan la presencia de una necrosis intestinal establecida.

### Radiología simple y exploraciones con bario

Es importante considerar que una radiografía normal no permite excluir el diagnóstico de IMA. El hallazgo de asas dilatadas y la visión de impresiones dactilares (*thumbprinting*) reflejan la presencia de infarto y una mortalidad elevada (> 70%). Algunos signos como la neumatosis o la presencia de gas en el territorio portal conllevan un pronóstico muy grave. Las exploraciones con bario deben evitarse si se sospecha isquemia intestinal.

### US-Doppler

Aunque ha demostrado ser útil en identificar signos de trombosis venosa esplenoportal o mesentérica, su utilización para diagnosticar una IMA de origen arterial se ve limitada por su incapacidad para detectar estenosis más allá de los segmentos proximales de la AMS y tronco celíaco.

### Tomografía computarizada

Su mayor rendimiento sigue siendo el diagnóstico de la TVM (90-100%). De hecho, existe la recomendación expresa de solicitar una TC abdominal en todo paciente con dolor abdo-

minal y una historia de trombosis venosa profunda, o de hipercoagulabilidad. En las formas arteriales la TC con multidetector permite demostrar la oclusión de los vasos en sus porciones proximales con una sensibilidad similar a la proporcionada por la angiografía. Otros signos que puede mostrar la TC son el engrosamiento y dilatación de las asas, la presencia de ascitis, gas en la porta o el infarto esplénico.

### *Resonancia nuclear magnética*

Posee una elevada sensibilidad y especificidad para detectar estenosis u oclusión de la AMS o del tronco celíaco, así como para la identificación de una TVM (sensibilidad del 100%, especificidad del 98%). Sin embargo, no es útil para el diagnóstico de las formas no oclusivas o para la identificación de oclusiones en las ramas distales. Su principal ventaja frente a la tomografía es la ausencia de toxicidad renal, al no precisar contrastes yodados.

392

### *Angiografía*

La angiografía sigue siendo una exploración importante en el diagnóstico radiológico de la IMA y, en casos seleccionados, puede tener una aplicación terapéutica. Sus ventajas se resumen en los siguientes puntos:

- Permite distinguir entre formas oclusivas y no oclusivas. Ello es importante porque la IMNO puede beneficiarse de un tratamiento conservador.
- Permite la infusión de vasodilatadores como la papaverina y también de agentes trombolíticos.

Aunque la angiografía ha contribuido a disminuir la mortalidad de la IMA, debe considerarse que no siempre se dispone de un angiografista experto y que, en determinadas circunstancias, puede contribuir a retrasar la cirugía. Por este motivo, si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica o signos claros de peritonitis es preferible optar por la laparotomía, precedida en lo posible de una TC con multidetector.

## **Tratamiento**

### *Medidas generales*

Incluyen una estrecha monitorización del enfermo y medidas de reanimación para estabilizar la condición hemodinámica. Este aspecto es obligado antes de proceder a cualquier maniobra invasiva, incluyendo la angiografía y la propia laparotomía. Debe optimizarse la función cardíaca, evitar fármacos vasopresores y reponer electrolitos. Otras medidas incluyen el reposo digestivo, la descompresión intestinal y la administración de antibióticos por vía intravenosa.

### *Cateterismo arterial percutáneo*

Uno de los argumentos más consistentes para indicar la angiografía en la IMA es la posibilidad de infundir papaverina intrarterial, un potente vasodilatador que puede revertir la vasoconstricción del territorio esplénico. Este punto es esencial no solo para tratar el vasospasmo característico de la IMNO, sino el que acompaña a las formas oclusivas (embolia y trombosis). Se aconseja utilizar una concentración de 1 mg/ml a una velocidad de 30-

60ml/h. El tratamiento no puede administrarse en casos de shock y debe suspenderse de inmediato si aparece una caída repentina de la presión arterial. En este caso se aconseja indicar una radiografía simple de abdomen para comprobar la posición correcta del catéter en la luz de la AMS. Determinadas formas de embolia o trombosis mesentérica pueden beneficiarse además del uso de agentes trombolíticos (p. ej., urocinasa en bolo de  $2 \times 10^5$  U intrarterial seguidos de perfusión de 60.000-200.000 U/h).

### Tratamiento quirúrgico

El propósito de la cirugía en la IMA es repermeabilizar la luz del vaso ocluido y extirpar el tejido necrótico. Deben respetarse los siguientes postulados:

- Mantener la perfusión de papaverina, antes, durante y después de la cirugía y no retirarla hasta que haya revertido el vasospasmo.
- Revascularizar antes de reseca, ya que la repermeabilización del vaso con frecuencia se acompaña de una espectacular mejoría del intestino aparentemente infartado.
- Si se aprecian extensas áreas de intestino de dudosa viabilidad, extirpar únicamente el tejido claramente necrótico realizando un *second look* en las siguientes 12-24 h. Este intervalo permite precisar mejor el límite del tejido viable y recuperar intestino, como resultado de las medidas de reanimación y de la perfusión de agentes vasodilatadores.

393

### Tratamiento específico

#### *Embolia arterial*

En presencia de peritonitis es imprescindible la cirugía (embolectomía y resección del tejido necrótico). En ausencia de peritonitis cabe plantear otras opciones alternativas como la propia infusión de vasodilatadores, la trombólisis local con urocinasa y la descoagulación con heparina. Estas opciones solo cabe plantearlas en casos de embolia menor. La probabilidad de éxito es mayor cuando la oclusión es parcial y el tiempo de evolución inferior a 12 horas.

#### *Trombosis arterial*

En presencia de peritonitis debe indicarse laparotomía con la doble finalidad de efectuar revascularización y exéresis del tejido necrótico, siguiendo los mismos principios enumerados con anterioridad: infusión intrarterial de papaverina, antes, durante y después de la intervención, no reseca intestino antes de repermeabilizar el vaso y explorar el campo operatorio 12-24 horas después. Si el riesgo quirúrgico es elevado y no existe peritonitis puede plantearse la perfusión de agentes trombolíticos o un procedimiento de revascularización no quirúrgico (angioplastia percutánea con o sin *stent*). Al igual que en la embolia, los pacientes que han sobrevivido a la cirugía deben ser sometidos a descoagulación sistémica a partir de las 48-72 h.

#### *Isquemia arterial no oclusiva*

El tratamiento inicial debe ir dirigido a la corrección de cualquier situación de bajo gasto. La piedra angular del tratamiento se basa en la administración intrarterial de vasodilatadores. La perfusión de papaverina debe mantenerse hasta 24 horas después de haber obtenido un angiograma normal. La aparición de peritonitis constituye indicación de cirugía.

### Trombosis venosa mesentérica

En ausencia de peritonitis el tratamiento consiste en la descoagulación sistémica con un bolo inicial de 5.000 UI de heparina seguido de infusión continua de 1.000 UI/h, ajustando la dosis para mantener el TTP alargado 2-2,5 veces respecto al control. Esta pauta se mantiene durante 7-14 días, iniciando posteriormente la administración de cumarínicos, al menos durante 6 meses. En presencia de peritonitis resulta obligada la laparotomía.

## ISQUEMIA MESENTÉRICA CRÓNICA

### Definición

La IMC aparece cuando en el curso de la digestión ocurre una manifiesta desproporción entre las demandas de O<sub>2</sub> en el intestino y el flujo real proporcionado por el sistema vascular. Aparece en personas con marcada arteriosclerosis y representa menos del 5% de los casos de isquemia intestinal.

394

### Criterios diagnósticos

Los pacientes con IMC desarrollan un cuadro típico de “angina abdominal”, consistente en dolor abdominal posprandial precoz, que aumenta de modo gradual hasta llegar a desaparecer en el plazo de 2-3 horas. Con el paso de las semanas el dolor conduce a una situación de sitofobia, que explica el adelgazamiento progresivo de estos pacientes. En fases avanzadas, el dolor puede llegar a hacerse continuo y persistente, una señal inequívoca de que el infarto intestinal está próximo. El diagnóstico debe sustentarse en tres criterios: a) clínica compatible; b) demostración angiográfica de obstrucción de los vasos espláncnicos (en la mayoría de los casos existe una obstrucción de alto grado de al menos 2 de las 3 arterias principales), y c) exclusión de otras patologías, que puedan explicar síntomas similares.

### Tratamiento

El método más utilizado hasta el momento es la cirugía de revascularización. Los procedimientos incluyen el *bypass* mediante injerto por vía retrógrada o anterógrada, la reimplantación de la AMS en la aorta y la endarterectomía mesentérica transarterial. La mortalidad se sitúa por debajo del 10% y la tasa de recidiva es inferior al 10%. Los enfermos con riesgo quirúrgico elevado pueden beneficiarse de una angioplastia con o sin colocación de un *stent*, procedimiento que permite obtener alivio sintomático en el 63-100% de los casos, con una baja mortalidad, aunque con tasas de recidiva superiores.

## COLITIS ISQUÉMICA

### Definición

La (CI) es la forma más frecuente de isquemia intestinal (70%) y surge cuando el colon se ve transitoriamente privado del flujo vascular. Algunas áreas, como la flexura esplénica (punto de Griffith), la unión rectosigmoidea (punto de Sudek), y el colon derecho son más vulnerables. Su incidencia se estima en 16 casos por cada 10<sup>5</sup> habitantes y año. La mayoría de los episodios ocurren en personas con factores de riesgo vascular, siendo frecuente la toma de AINE. Cuando la enfermedad incide en personas jóvenes, debe sospecharse abuso de cocaína (un potente vasoconstrictor), una vasculitis o una trombofilia.

## Criterios diagnósticos

### Sospecha clínica

El índice de sospecha clínica para la CI es extremadamente bajo en los servicios de urgencias (24%). Ello obedece a la heterogeneidad en el patrón de presentación de la enfermedad y a la elevada prevalencia de factores de riesgo vascular entre las personas de más de 65 años (su simultaneidad es por tanto inespecífica). En su forma típica, el enfermo desarrolla un cuadro de dolor abdominal cólico seguido de urgencia defecatoria y presencia de rectorragia o diarrea sanguinolenta en el curso de las 24 h siguientes. La frecuencia con la que ocurren estos tres síntomas difiere, sin embargo, según la localización del segmento afectado por la isquemia y la gravedad. Así, aunque la rectorragia está presente en el 80% de los casos con afectación del colon izquierdo, es mucho menos frecuente en los casos con afectación aislada del colon derecho (30%). De igual modo, la tríada descrita únicamente aparece en el 25% de las formas gangrenosas. Tales casos pueden presentarse con un dolor abdominal agudo con rápido deterioro de la condición general, peritonitis, íleo, leucocitosis y acidosis metabólica, sin rectorragia. Datos obtenidos del estudio CIE (colitis isquémica en España) han proporcionado información objetiva sobre la prevalencia y mortalidad de las diferentes formas clínicas descritas por Brandt y Boley (tabla 33-2).

395

### Pruebas complementarias

En ausencia de peritonitis, la colonoscopia ha demostrado ser un procedimiento seguro y eficaz. Ésta debería realizarse de forma precoz (< 24-48 h), sin preparación y con baja insuflación para no agravar la hipoxia. Los hallazgos más típicos incluyen la aparición de nódulos rojo violáceos (más frecuentes en las primeras 24-48 h) y/o la existencia de un segmento ulcerado flanqueado por áreas de mucosa indemne. La presencia de áreas de mucosa de coloración gris negruzco sugiere la presencia de gangrena y obliga a suspender la exploración. La toma de biopsias permite obtener un diagnóstico de certeza. En presencia de peritonitis, la endoscopia está contraindicada. En tal caso, una US doppler o mejor una TC abdominal permiten establecer el diagnóstico (tabla 33-3). Longstreth y Yao han propuesto un sistema que permite estratificar diversos niveles de evidencia para el diagnóstico basados en una combinación de síntomas y los signos proporcionados por la endoscopia o la TC (tabla 33-4). La angiografía rara vez está indicada en la CI y únicamente debe plantearse cuando la IMA es considerada en el diagnóstico diferencial. Ello puede ocurrir cuando las lesiones se circunscriben al colon derecho (irrigado por la AMS) o cuando la forma de presentación no permite distinguir claramente ambas entidades.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras colitis de naturaleza infecciosa, incluyendo el serotipo O157/H7 de *Escherichia coli* enterohemorrágico, que a su vez puede ser una causa de CI, la toxina del *Clostridium difficile* y el citomegalovirus (CMV). Por tanto, forma parte del protocolo diagnóstico el envío de muestras de las heces para aislar e identificar gérmenes enteroinvasivos y el estudio de huevos y parásitos, incluyendo *Entamoeba histolítica*, cuando la diarrea es un síntoma prominente. Otras causas de colitis hemorrágica, incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis diverticular, la colopatía por AINE, la radiación y el cáncer (se han descrito casos de CI en el segmento proximal a una estenosis de origen neoplásico).

**Tabla 33-2 Prevalencia y mortalidad de las diferentes formas clínico-evolutivas de la colitis isquémica definidas de acuerdo con los criterios formulados por Brandt y Boley**

Forma clínica	Definición	Frecuencia	Mortalidad
Colopatía reversible	Término utilizado para describir casos en los que sólo se detectan fenómenos de hemorragia intramural o submucosa y edema. La hemorragia subepitelial se reabsorbe en los 3 primeros días o el epitelio puede ulcerarse evolucionando a colitis transitoria	26%	0%
Colitis transitoria	Aparición de erosión o ulceración en la mucosa. Los síntomas asociados se resuelven habitualmente en un intervalo < 2 semanas. En algunos casos persiste una ulceración asintomática durante algunos meses, hasta su resolución definitiva	43%	3,6%
Colitis isquémica segmentaria crónica	Aparición de un segmento ulcerado en el colon con síntomas prolongados (>2 semanas). La mayoría se autolimitan (siguientes 6 meses). En un subgrupo persiste diarrea crónica, rectorragia e hipoalbuminemia (colopatía pierde proteínas). Otros desarrollan una estenosis como secuela de la fibrosis reparativa	18%	4,6%
Colitis gangrenosa	Afectación transmural que conduce a gangrena y peritonitis sugestivas de infarto intestinal. El diagnóstico viene sugerido por la presencia de íleo, hipotensión y acidosis metabólica y es confirmado en la laparotomía o en la autopsia	10%	30%
Colitis fulminante universal	Se define por la aparición de un cuadro de colitis tóxica universal de comienzo súbito y curso rápidamente progresivo hasta la peritonitis. El diagnóstico se confirma por cirugía o autopsia	2,5%	90-100%

Datos obtenidos del estudio CIE (Colitis isquémica en España), auspiciado por la Asociación Española de Gastroenterología.

### Tratamiento médico

El tratamiento médico se aplica a los pacientes sin signos de peritonitis al ingreso. Se recomienda reposo intestinal para reducir los requerimientos de O<sub>2</sub> al intestino e hidratación intravenosa. La nutrición parenteral se reserva para los casos que no presentan una mejoría clínica significativa en 24-48 h. Debe optimizarse la función cardíaca, controlar cualquier situación de bajo gasto y retirar los fármacos vasoconstrictores, incluyendo la digital, cuando ello es posible. Existen evidencias experimentales que apoyan el empleo de antibióticos de amplio espectro, al acortar el tiempo de evolución de la enfermedad y neutralizar la translocación bacteriana, un fenómeno muy común en la mucosa intestinal

**Tabla 33-3 Criterios para el diagnóstico de colitis isquémica basados en la tomografía computarizada de abdomen**

1. Engrosamiento segmentario de la pared del colon (> 3 mm de diámetro con la luz parcialmente distendida) con márgenes festoneados e irregulares debidos al edema submucoso
2. Realce de la mucosa típico de proceso agudo con contornos desdibujados, pérdida de haustración y grados variables de afectación de la grasa pericólica o
3. Leve engrosamiento mural concéntrico y simétrico con atenuación homogénea de la pared del colon. La transición del segmento afectado por la isquemia es neta (abrupta) apreciando solo una débil afectación de la grasa pericólica
4. Otros hallazgos que pueden estar asociados:
  - Presencia de anillos concéntricos (signo del doble halo o de la diana)
  - Presencia de líquido libre en escasa cantidad en la cavidad peritoneal\*
  - Presencia de líquido de densidad compatible o indicativa de sangre\*
  - Presencia de aire en las ramas intrahepáticas de la vena porta\*

\*Hallazgos que reflejan una mayor gravedad.

Tomada de Balthazar EJ, et al. *Radiology* 1999;211(2):381-8.

397

**Tabla 33-4 Niveles de evidencia para el diagnóstico de colitis isquémica basados en la combinación de síntomas y exámenes complementarios\***

Aparición de dolor abdominal, rectorragia o diarrea dentro de los 10 días que preceden a la hospitalización más:

**Nivel 1**

Hallazgos endoscópicos e histológicos compatibles con CI o hallazgos de isquemia cólica documentados en la pieza de resección quirúrgica o en la autopsia

**Nivel 2**

Colonoscopia con hallazgos típicos de CI, sin confirmación histológica

**Nivel 3**

Hallazgos radiológicos obtenidos por TC abdominal típicos o compatibles con CI (véase la tabla 33-3).

**Nivel 4**

Episodio con características clínicas similares a las observadas en evento anterior que cumplió un nivel 1 de evidencia para el diagnóstico.

CI: colitis isquémica; TC: tomografía computarizada.

\*Se requiere además ausencia de pruebas a favor de una etiología distinta para la colitis (p. ej., infecciosa).

Sistema propuesto por Longstreth GF, Yao MF. *Clinical Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1075-80.

afectada por la hipoxia. Los corticosteroides no ejercen ningún papel en el tratamiento de la CI. El tratamiento incluye además una estrecha monitorización clínica y biológica para detectar con precocidad signos de deterioro clínico. La acidosis metabólica es un claro indicador de mal pronóstico. Salvo en los casos de colopatía reversible o de colitis transitoria, la mayoría de los cuales evolucionan a la *restitutio ad integrum* de las lesiones, para el resto se recomienda una colonoscopia entre 10-14 días después del ingreso con el propósito de confirmar la curación o documentar la evolución a una colitis ulcerativa segmentaria crónica (20%). En el último caso, es obligado un seguimiento para determinar si la enfermedad se

resuelve, evoluciona a colitis persistente o se complica con una estenosis. Sólo las estenosis sintomáticas requieren tratamiento (quirúrgico o endoscópico).

#### Tratamiento quirúrgico

La cirugía es obligada en las siguientes situaciones:

1. Gangrena con peritonitis, hemorragia masiva (infrecuente) o colitis fulminante universal.
2. Presencia de neumoperitoneo visible en las pruebas de imagen o evidencia endoscópica de gangrena.
3. Desarrollo de cualquier deterioro clínico tras haber iniciado el tratamiento médico conservador. Ello incluye las siguientes situaciones: a) aparición de signos que indiquen infarto (marcada leucocitosis, fiebre, íleo, hipotensión o acidosis metabólica); b) sepsis persistente y refractaria al tratamiento médico, y c) diarrea con sangre y/o colopatía pierde proteínas que dura más de 10-14 días.

398

Al igual que en la IMA, la probabilidad de éxito de la cirugía aumenta si se respetan los siguientes principios:

1. Comprobar la viabilidad de los márgenes mucosos antes de resear.
2. Subrayar que el aspecto de la serosa puede ser engañoso y no concordante con la presencia de lesiones isquémicas en la mucosa.
3. Crear una fístula mucosa si tras la resección se comprueba una pobre perfusión del extremo distal del segmento extirpado.

#### Factores pronósticos y mortalidad

La CI es una enfermedad de curso generalmente benigno, con una mortalidad global del 8-10%. Ésta es superior en las formas gangrenosas (30%) y se aproxima al 100% en los casos de pancolitis fulminante. La probabilidad de presentar un curso desfavorable (necesidad de cirugía o mortalidad) es más alta en presencia de peritonitis, cuando se inicia con un cuadro de dolor abdominal sin rectorragia y en los casos con afectación del colon derecho. Los enfermos con EPOC y aquellos que desarrollan una CI tras la hemodiálisis o en el postoperatorio de una aneurismectomía también presentan un peor pronóstico.

#### Estudios de hipercoagulabilidad

Los pacientes jóvenes que presentan una CI sin un factor predisponente que explique la naturaleza de los síntomas requieren un estudio de trombofilia.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La angio-TC ofrece una sensibilidad similar a la angiografía en el diagnóstico de la isquemia mesentérica aguda y puede ser crucial cuando aquella supone un retraso para el diagnóstico en un paciente en estado crítico	A	
La trombosis venosa mesentérica puede ser diagnosticada con un alto grado de fiabilidad mediante una tomografía computarizada convencional	A	
La perfusión intrarterial de fármacos vasodilatadores constituye el tratamiento de elección de la isquemia mesentérica no oclusiva y contribuye a aliviar el vasospasmo asociado a las formas oclusivas	B	
En ausencia de peritonitis, los enfermos con isquemia mesentérica aguda y elevado riesgo quirúrgico pueden beneficiarse de la administración intrarterial de agentes trombolíticos	C	
Las alternativas para el tratamiento de la angina intestinal incluyen la cirugía de revascularización o la angioplastia percutánea con o sin <i>stent</i> . La decisión de una u otra modalidad depende básicamente del riesgo quirúrgico. La cirugía comporta una menor tasa de recidivas	C	
La administración de antibióticos en el tratamiento de la colitis isquémica puede prevenir la bacteriemia secundaria a la translocación bacteriana	D	

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. *Gastroenterology*. 2000;118:954-68.
- Brandt LJ, Feuerstadt P, Blaszkia MC. Anatomic Patterns, Patient Characteristics, and Clinical Outcomes in Ischemic Colitis: A Study of 313 Cases Supported by Histology. *Am J Gastroenterol*. 2010;8.
- Gupta PK, Horan SM, Turaga KK, Miller WJ, Pipinos II. Chronic mesenteric ischemia: endovascular versus open revascularization. *J Endovasc Ther*. 2010;17:540-9.
- Longstreth GF, Yao JF. Epidemiology, clinical features, high-risk factors, and outcome of acute large bowel ischemia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1075-80.
- Montoro M, Brandt LJ, Santolaria S, et al. Clinical patterns and outcomes of ischemic colitis: Results of the Working Group for the Study of Ischemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand J Gastroenterol*. 2011. En prensa.
- Wyers MC. Acute Mesenteric Ischemia: Diagnostic Approach and Surgical Treatment. *Sem Vasc Surg*. 2010;23:9-20.

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- La angio-TC con multidetector ha comenzado a desplazar a la angiografía convencional en el diagnóstico de la isquemia mesentérica aguda. Esta técnica, sin embargo carece del beneficio potencial que ofrece la angiografía en términos de perfusión intrarterial de vasodilatadores y trombolíticos.
- En un futuro la revascularización mediante técnicas radiológicas, como paso previo a la cirugía de exéresis, puede ser un avance importante en la isquemia mesentérica aguda.
- En la angina abdominal siguen siendo necesarios estudios controlados para ponderar el riesgo y el beneficio de las técnicas de revascularización quirúrgica frente a las técnicas radiológicas
- En la colitis isquémica, la sensibilidad y especificidad de la colonoscopia (especialmente en las formas leves), es superior a la que ofrece la tomografía computarizada, debido probablemente a una menor variabilidad interobservador.

# Hemorragia digestiva baja

F. Feu Caballé y E. Saperas Franch

## INTRODUCCIÓN

401

La hemorragia digestiva baja (HDB) es aquella que tiene su origen en el tubo digestivo distal al ángulo de Treitz. La HDB representa aproximadamente el 20% de todos los casos de hemorragia digestiva y su incidencia se estima en aproximadamente 20 casos por 100.000 habitantes cada año. Sin embargo, esta complicación se presenta fundamentalmente en pacientes de edad avanzada y el envejecimiento progresivo de la población la está convirtiendo en un motivo de ingreso en el hospital cada vez más frecuente. De hecho, un estudio reciente de base poblacional realizado en nuestro país demuestra que la HDB se asocia a una mayor mortalidad que la hemorragia digestiva alta (HDA) (8,8% HDB versus 5,5% HDA), a hospitalizaciones más prolongadas y a una mayor utilización de recursos sanitarios que la HDA. En el 80% de casos la hemorragia es autolimitada y los principales factores de mal pronóstico son la magnitud de la pérdida de sangre, la inestabilidad hemodinámica, la comorbilidad y la edad avanzada.

## ETIOLOGÍA

La etiología de la HDB es variable según el grupo de edad (tabla 34-1). Excluida la patología anorrectal benigna, en niños y jóvenes las causas más habituales son el divertículo de Meckel, los pólipos juveniles y la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que en adultos y ancianos los divertículos y la angiodisplasia de colon son las causas más comunes. El 80% de casos tienen su origen a nivel colorrectal, y se estima que sólo un 10% se localiza en el intestino delgado. Aproximadamente en un 10% de casos no se consigue establecer el diagnóstico de certeza. Cada vez se da mayor importancia al posible papel etiológico del ácido acetilsalicílico (AAS) y los AINE en la HDB.

## DIAGNÓSTICO

### Anamnesis y exploración física

La anamnesis y la exploración física pueden aportar datos que contribuyen a orientar la causa de la hemorragia. La anamnesis incluirá hábitos tóxicos, consumo de medicaciones gastrolesivas o que puedan exacerbar la hemorragia (AAS, AINE, anticoagulantes o inhibidores de la recaptación de serotonina), enfermedades o intervenciones quirúrgicas previas, episodios hemorrágicos previos, cambio de ritmo deposicional, dolor abdominal y pérdida

Tabla 34-1 Causas más frecuentes de hemorragia digestiva baja aguda

Niños y adolescentes	Adultos jóvenes	Adultos > 60 años
Divertículo de Meckel	Divertículos de colon	Divertículos de colon
Pólipos juveniles	Enfermedad inflamatoria intestinal	Angiodisplasia
Enfermedad inflamatoria intestinal	Pólipos y cáncer	Colitis isquémica
	Lesiones vasculares	Pólipos y cáncer

402

de peso. La historia personal o familiar de epistaxis, hemorragia dental, metrorragias o aborto recurrente hacen considerar la posibilidad de enfermedad de Rendu-Osler, o coagulopatías congénitas. Un dato importante es la forma de presentación de la hemorragia, que en el caso de la HDB suele ser en forma de hematoquecia. No obstante, el aspecto puede ser de melena en casos de hemorragia procedente de tramos altos del intestino delgado o en hemorragias de bajo débito del colon derecho. Por otra parte, algunas hemorragias altas se manifiestan como hematoquecia, por lo que debe tenerse en cuenta esta posibilidad durante el diagnóstico de una HDB (hasta un 10% de las hemorragias supuestamente bajas tienen en realidad un origen alto). La sintomatología acompañante puede ser orientativa: el dolor abdominal sugiere una etiología isquémica o inflamatoria, mientras que los divertículos y la angiodisplasia causan hemorragia indolora. El dolor anal acompaña a la hemorragia producida por fisura anal o hemorroides. La hemorragia acompañada de diarrea sugiere enfermedad inflamatoria intestinal o infección, mientras que el estreñimiento puede asociarse a proceso neoplásico o hemorroides. El cambio de ritmo deposicional debe hacer sospechar un proceso neoplásico, sobre todo en mayores de 50 años.

En la exploración física es fundamental la exploración anal con tacto rectal para comprobar la presencia de sangre y evaluar la presencia de patología anorrectal benigna o masas rectales. La exploración física puede demostrar lesiones cutáneas asociadas a lesiones gastrointestinales potencialmente sangrantes como angiomas en mucosa oral o labios en pacientes con enfermedad de Rendu-Osler, hiperlaxitud cutánea, así como estigmas de hepatopatía crónica. En abdomen se buscarán visceromegalias o masas abdominales.

### Exploraciones complementarias

Para el diagnóstico de la HDB se dispone de distintas pruebas que pueden ser de utilidad incluyendo colonoscopia, arteriografía, isótopos radiactivos, enteroscopia, cápsula endoscópica (CE), tomografía computarizada (TC). La rentabilidad de estas exploraciones depende de su utilización apropiada según la gravedad y evolución de la hemorragia. El enema opaco no está indicado en la hemorragia aguda, ya que la presencia de bario impediría la realización de otras exploraciones. Así mismo, el tránsito intestinal o la enteroclisia han sido superadas por nuevas alternativas.

### Colonoscopia

La colonoscopia es en general la exploración inicial en esta situación por su sensibilidad y seguridad y por su potencial terapéutico.

Distintos estudios indican que la rentabilidad de la colonoscopia es de moderada a alta, con diagnóstico entre el 53 y el 97% de los casos. Sin embargo, aunque la colonoscopia evidencia lesiones potencialmente sangrantes en la mayoría de los casos, a menudo no es posible asegurar que la lesión observada sea la causa, si ésta no presenta signos de hemorragia reciente. Su realización está indicada en todos los casos tras la estabilización hemodinámica del paciente. La colonoscopia debe ser precoz, lo que permite mejorar el rendimiento diagnóstico y acorta la estancia hospitalaria. Para obtener un buen rendimiento diagnóstico es imprescindible conseguir una buena limpieza del colon, lo que se puede lograr mediante la administración de solución evacuable oral en un período de 3-4 h.

### Arteriografía mesentérica

La arteriografía mesentérica selectiva puede demostrar extravasación de contraste cuando exista hemorragia activa con un débito superior a 0,5 ml/min. La positividad global de la arteriografía en la HDB oscila entre el 27% y el 77% (media: 47%), pero aumenta hasta un 61-72% en pacientes con hemorragia activa que cursa con compromiso hemodinámico o con elevados requerimientos transfusionales. La arteriografía mesentérica selectiva puede ser la primera exploración en pacientes con hemorragia masiva, o es una alternativa cuando la hemorragia persiste o recidiva y la colonoscopia no consigue establecer el diagnóstico definitivo. Aunque no exista hemorragia activa, también puede identificar lesiones potencialmente sangrantes como la angiodisplasia, que se distingue por un patrón hipervascular característico y retorno venoso precoz y persistente en fases tardías. Su principal inconveniente son las complicaciones que se presentan hasta en el 11% de los casos, la mayoría de las cuales están relacionadas con la punción arterial y la insuficiencia renal por la administración de contraste. En la actualidad, la arteriografía se reserva habitualmente para pacientes con hemorragia masiva o en aquellos casos con elevada probabilidad de encontrar un sangrado activo, en los cuales se podrá realizar una intervención terapéutica para conseguir la hemostasia.

La administración de anticoagulantes, vasodilatadores y/o fibrinolíticos puede potenciar la hemorragia y aumentar la rentabilidad diagnóstica de la arteriografía. En un estudio retrospectivo, el porcentaje de diagnóstico aumentó del 32 al 65% con estas técnicas de provocación. No obstante, ésta es una práctica de elevado riesgo, por lo que deberán adoptarse las precauciones necesarias, entre las cuales estaría disponer de un equipo quirúrgico preparado para actuar inmediatamente si la hemorragia no puede controlarse.

### Isótopos radiactivos

La gammagrafía con hematíes marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  requiere que exista hemorragia activa (mínimo de 0,5 ml/min). Su ventaja principal viene dada por la larga vida media intravascular del marcador, lo que permite repetir la exploración a lo largo de 24 h. Puede orientar sobre la localización del origen del sangrado. Los datos de su utilidad son limitados, pero en distintos estudios entre el 37 y el 65% de las exploraciones fueron positivas. Sin embargo, un 15 % son falsos positivos y entre el 12 y el 23% son falsos negativos.

### Gammagrafía con pertecnetato de $^{99m}\text{Tc}$

Es la técnica de elección para el diagnóstico del divertículo de Meckel. Tiene una sensibilidad del 85 al 90% en niños y del 60% en adultos, probablemente en relación con una

menor presencia de mucosa gástrica ectópica en el divertículo en adultos. Modificaciones de la técnica para aumentar su rentabilidad diagnóstica son el pretratamiento con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina o con pentagastrina con el objetivo de aumentar la captación de pertecnetato por la mucosa ectópica. Los escasos falsos positivos son debidos en general a captación uterina o tumores de intestino delgado y quiste ovárico infectado.

### Enteroscopia

La enteroscopia por pulsión fue durante años el único procedimiento diagnóstico ampliamente utilizado para la evaluación directa de la mucosa intestinal. No obstante, este procedimiento permite explorar sólo hasta el yeyuno proximal, por lo que la mayor parte del intestino delgado permanece inexplorado. La rentabilidad diagnóstica de esta exploración puede llegar a ser del 50%, aunque una tercera parte de los hallazgos endoscópicos son lesiones no identificadas en la esofagogastroscoopia previa, como úlceras gastroduodenales, erosiones en saco herniario, varices gástricas, pólipos y lesiones vasculares.

En los últimos años, se han desarrollado dos nuevas técnicas que permiten la evaluación endoscópica de la totalidad del intestino delgado: la CE y la enteroscopia.

### Cápsula endoscópica

En pacientes con HDB y negatividad de la gastroscopia y colonoscopia, la CE ha mostrado tener una eficacia diagnóstica (55-76%) significativamente superior a otras técnicas como la enteroscopia por pulsión (28-30%) y el tránsito intestinal o la enteroclisia (5%). En un metanálisis de 14 estudios que incluyó un total de 396 pacientes, la rentabilidad de la CE para el diagnóstico de lesiones significativas fue un 30% superior a la observada para la enteroscopia por pulsión. Del mismo modo, en un estudio multicéntrico alemán la rentabilidad diagnóstica de la CE fue superior a la conseguida por la enteroclisia, la enteroscopia por pulsión y la arteriografía. Finalmente, la comparación con la enteroscopia intraoperatoria como estándar de referencia demuestra su alta sensibilidad y excelente especificidad. Sus principales inconvenientes derivan de las limitaciones técnicas que todavía tiene la cápsula, como son la incapacidad de localizar exactamente la lesión, la imposibilidad de conseguir un diagnóstico definitivo al no poder obtener biopsias, y la inviabilidad de realizar procedimientos terapéuticos.

### Enteroscopia

La enteroscopia es una nueva técnica endoscópica que permite la exploración directa de la totalidad del intestino delgado con la ventaja adicional de que permite la intervención terapéutica. Esta técnica permite alcanzar tramos más distales del intestino delgado, generalmente hasta el yeyuno distal, pero puede ser completa en una proporción que oscila entre el 25 y el 40%. Si la exploración del intestino delgado se realiza mediante una combinación de enteroscopia por vía anterógrada y por vía retrógrada o cólica, se puede conseguir una exploración completa en el 75% de los casos.

Experiencias preliminares de grupos independientes en Japón, Alemania, Estados Unidos y Australia en pacientes con sospecha de patología de intestino delgado, la mayoría por hemorragia de origen indeterminado, han demostrado la alta rentabilidad

de esta exploración, que alcanza el 80%. Estos estudios sugieren que la enteroscopia sería superior a otras exploraciones, entre ellas la CE, en el diagnóstico de la hemorragia de intestino delgado. También muestran una buena correlación entre los hallazgos de la enteroscopia y los de la CE. En comparación con la CE, la enteroscopia de doble balón ofrece una rentabilidad diagnóstica adicional de entre un 10 y un 20%, aunque no se pueden extraer conclusiones definitivas porque no se realizó CE en todos los pacientes. El porcentaje de complicaciones es bajo, inferior al 4% y en general de carácter leve como dolor abdominal o traumatismos de la mucosa, pero ocasionalmente pueden ser graves como la perforación intestinal o la pancreatitis aguda. Por último, esta exploración parece tener un impacto terapéutico aproximadamente en la mitad de los pacientes con hallazgos positivos.

En la mayoría de pacientes con hemorragia digestiva de origen indeterminado (gastroscopia y colonoscopia no diagnósticas) la exploración de primera elección sería la CE debido a su carácter no invasivo, la excelente tolerancia a la exploración y la elevada eficacia diagnóstica. En estos casos, la enteroscopia de doble balón se utilizaría cuando se requiriera intervención diagnóstica o terapéutica, y cuando se tuviera un elevado índice de sospecha de lesión intestinal a pesar de una exploración con CE negativa. No obstante, en pacientes con hemorragia persistente la CE y la enteroscopia de doble balón podrían ser la primera opción diagnóstica porque en estos casos es más probable encontrar una lesión sangrante que requiera intervención terapéutica.

405

### *Angiografía con tomografía computarizada helicoidal*

La TC puede demostrar la hemorragia activa al identificar la extravasación de contraste o puede demostrar lesiones potencialmente sangrantes como el cáncer de colon, tumores de intestino delgado o enfermedad inflamatoria intestinal, y también lesiones vasculares como la angiodisplasia de colon, que previamente requerían arteriografía percutánea para su diagnóstico.

La angiografía mediante TC es una exploración no invasiva que no requiere ninguna preparación y, por tanto, puede realizarse rápidamente tras el inicio del episodio de hemorragia y sin los riesgos de la punción arterial. La eficacia diagnóstica de esta exploración en la HDB aguda es superior al 60%. En un estudio reciente la angiografía-TC tuvo una rentabilidad diagnóstica similar a la de la arteriografía convencional. La angiografía-TC sería una alternativa atractiva para el diagnóstico de la hemorragia digestiva aguda porque esta disponible en la mayoría de hospitales y porque se puede realizar rápidamente sin preparación y sin retrasos desde el inicio del episodio de hemorragia, evitando los inconvenientes de la angiografía percutánea.

### *Enteroscopia intraoperatoria*

Se realiza en el curso de una laparotomía exploradora, mediante la endoscopia a través de una o más enterotomías. El endoscopio se avanza con la ayuda del cirujano que va plegando el intestino sobre el endoscopio y va examinando la serosa por transiluminación. Está indicada en casos de hemorragia masiva, persistente o recurrente que no ha podido ser diagnosticada por otros medios menos invasivos. La enteroscopia intraoperatoria permite explorar la totalidad del intestino delgado y consigue identificar lesiones en más del 70% de los casos. Sin embargo, su elevada morbilidad, incluyendo hematoma de pared intestinal, hemorragia mesentérica, fleo prolongado, isquemia intestinal y perforación hasta en un 5%, limita su utilización.

## ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

En pacientes con hemorragia leve (estabilidad hemodinámica y del hematocrito), el estudio puede realizarse de forma ambulatoria, mientras que los pacientes con hemorragia grave deberán ser hospitalizados. La valoración inicial incluye evaluación del estado hemodinámico, anamnesis y exploración física, que permita orientar la posible etiología y descartar patología anorrectal benigna.

Tal como se indica en el algoritmo diagnóstico de la figura 34-1, será imprescindible descartar un posible origen alto de la hemorragia, por lo que se debe realizar una gastroscopia precoz. La exploración de elección es la colonoscopia, que debe llevarse a cabo tras limpieza adecuada del intestino. Cuando estas exploraciones son negativas y la hemorragia es de origen indeterminado, en general se considera que el intestino delgado debe ser el origen del sangrado (fig. 34-2). En pacientes con hemorragia significativa, persistente o recidivante, está indicado continuar el estudio y realizar la exploración del intestino delgado mediante CE, y reservar la enteroscopia para aquellos casos que requieran intervención terapéutica o un procedimiento diagnóstico. La enteroscopia de doble balón puede ser la primera opción diagnóstica en pacientes con hemorragia aguda persistente porque la probabilidad de requerir intervención terapéutica es elevada. En niños y adultos jóvenes hay que explorar en primer lugar la posibilidad de hemorragia por divertículo de Meckel mediante gammagrafía con pertechnetato.

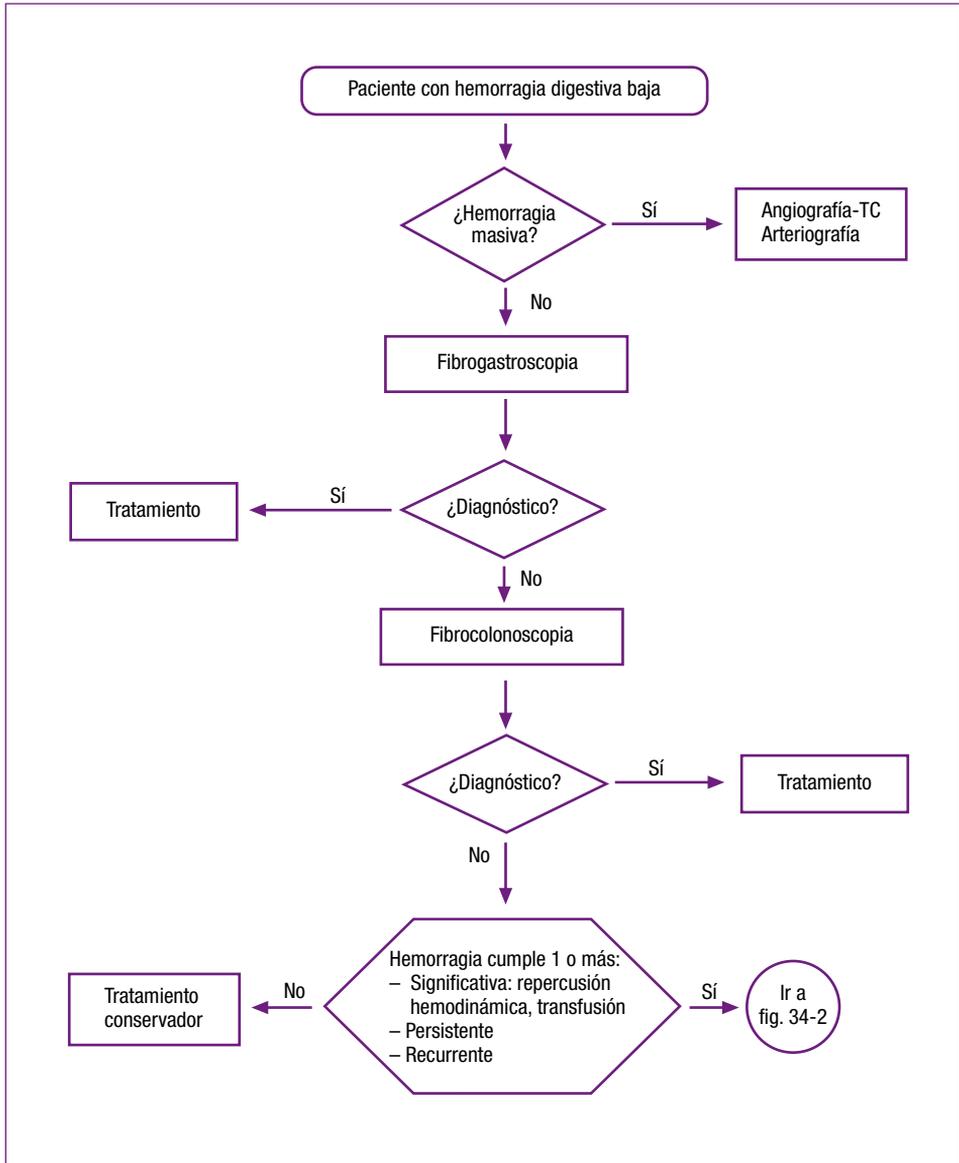
Si estas exploraciones son negativas, debe plantearse la necesidad de efectuar una exploración exhaustiva, que implica la realización de arteriografía selectiva, con o sin angiografía-TC previa, y eventualmente laparotomía exploradora con enteroscopia intraoperatoria. Esta decisión se basa, además de en la actividad de la hemorragia, en factores como la edad y la presencia de enfermedades asociadas, ya que en pacientes de edad avanzada y comorbilidad el riesgo de la exploración exhaustiva puede superar al de mantener una conducta expectante y un tratamiento conservador, si éste permite una buena calidad de vida.

## TRATAMIENTO

Independientemente de la causa de la hemorragia, el objetivo inicial del tratamiento de estos pacientes es la reanimación y el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica con reposición de la volemia y la corrección de la anemia mediante transfusión sanguínea. Posteriormente, la gravedad y evolución de la hemorragia determinarán tanto la exploración diagnóstica inicial como el tratamiento. En la mayoría de los casos la HDB es autolimitada. Sin embargo, hasta en un 20% de los casos la hemorragia es masiva o persistente y será necesaria la intervención terapéutica. El diagnóstico de certeza del origen del sangrado es un aspecto esencial del tratamiento. Aunque clásicamente la hemorragia persistente se ha controlado mediante resección quirúrgica, los avances endoscópicos y angiográficos ofrecen en la actualidad nuevas opciones terapéuticas. En caso de hemorragia persistente el tratamiento endoscópico es en general el tratamiento inicial de elección. Si éste fracasa se deberá recurrir a la cirugía, siendo el tratamiento angiográfico una buena alternativa, sobre todo en pacientes con elevado riesgo quirúrgico.

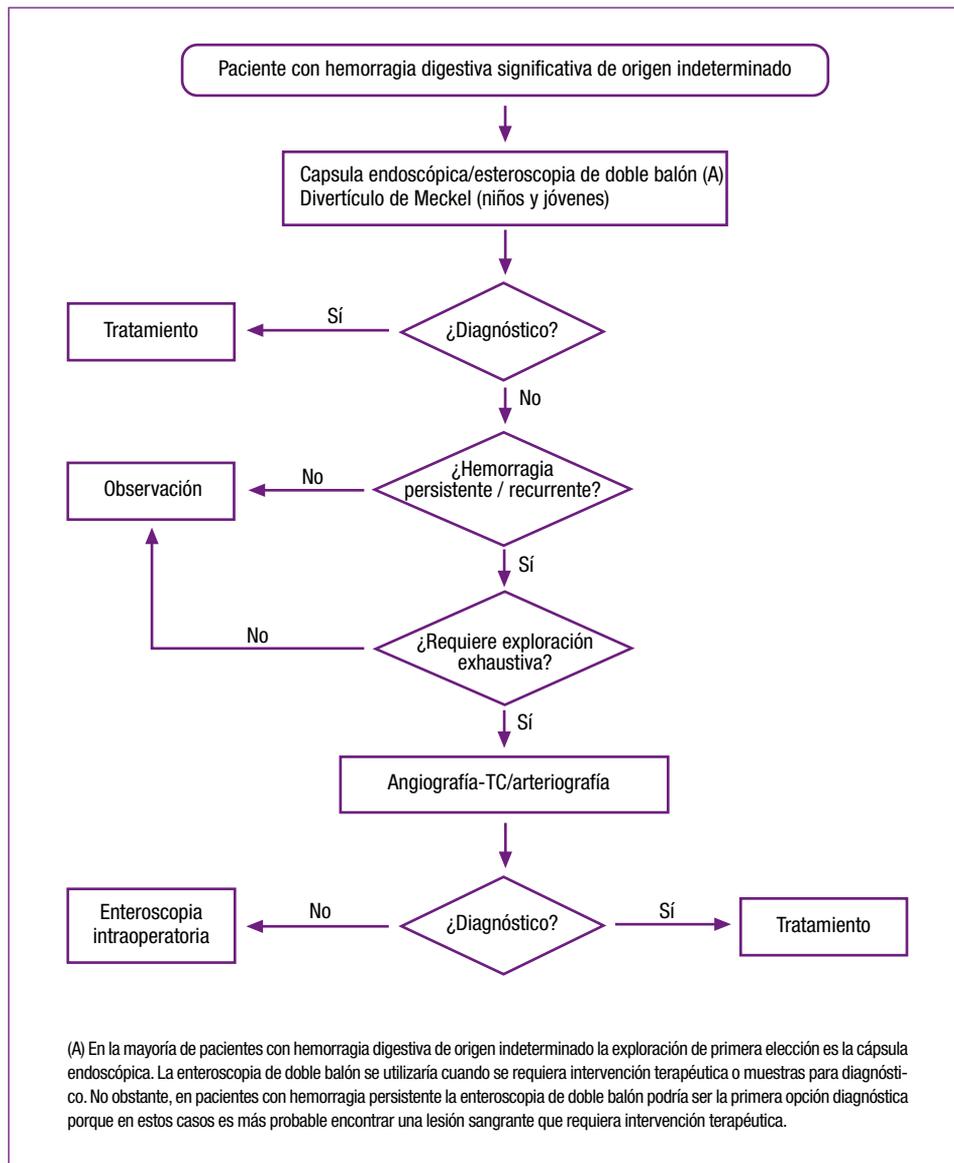
### Tratamiento endoscópico

El tratamiento endoscópico es una opción cuando la colonoscopia demuestre una lesión con hemorragia activa o con signos de hemorragia reciente de alto riesgo de recidiva como



**Figura 34-1.** Algoritmo diagnóstico de la hemorragia digestiva baja aguda.

vaso visible o coágulo adherido. Sin embargo, la incidencia de hemorragia activa o de estos signos de hemorragia reciente es baja. En un estudio reciente la colonoscopia demostró sangrado activo o signos de hemorragia de riesgo en aproximadamente el 20% de los pacientes con hemorragia por divertículos. Es probable que en la práctica clínica habitual esta incidencia de lesiones con signos de hemorragia reciente tributarias de tratamiento sea aún más baja.



**Figura 34-2.** Algoritmo diagnóstico de la hemorragia digestiva de origen indeterminado.

El tratamiento endoscópico mediante la inyección de adrenalina asociada a diferentes agentes hemostáticos, distintos tipos de coagulación y métodos mecánicos (ligadura con bandas elásticas o colocación de clips metálicos), puede conseguir la hemostasia prácticamente en cualquier lesión sangrante. El tratamiento endoscópico se ha utilizado con éxito en la hemorragia por divertículos de colon en casos aislados y los resultados de un estudio reciente sugieren que este tratamiento previene la recidiva de la hemorragia por divertículos y la necesidad de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, la eficacia del tratamien-

to endoscópico deber ser aún evaluada en estudios prospectivos controlados con mayor número de pacientes.

Las lesiones vasculares son otra causa de hemorragia digestiva que han sido tratadas con éxito mediante distintas técnicas hemostáticas endoscópicas. Sin embargo, dentro de este término se incluyen frecuentemente lesiones vasculares distintas en las que los resultados terapéuticos son difícilmente comparables. Por ejemplo, la lesión de Dieulafoy suele ser una lesión única y, si puede ser localizada con precisión, el tratamiento endoscópico con cualquier modalidad consigue generalmente la hemostasia definitiva a largo plazo. En cambio, la angiodisplasia de colon es una lesión difusa y, aunque el tratamiento endoscópico consigue la hemostasia de la hemorragia aguda en la mayoría de los casos, el elevado riesgo de recidiva durante el seguimiento sugiere que este tratamiento no modifica significativamente la historia natural de la hemorragia por esta lesión.

### Tratamiento angiográfico

La embolización mesentérica es una alternativa terapéutica cuando la arteriografía demuestra hemorragia activa. La disponibilidad de microcatéteres que permiten la cateterización y embolización superselectiva del vaso sangrante ha mejorado la seguridad de este procedimiento al minimizar el riesgo de necrosis isquémica, y ha renovado el interés por este tratamiento.

Series recientes indican una eficacia hemostática de aproximadamente el 90% con un riesgo de recidiva muy bajo o prácticamente nulo, mientras que el porcentaje de complicaciones también es razonable, situándose alrededor del 10%. Sin embargo, aún no se dispone de ensayos clínicos controlados definitivos. Será necesario comparar estos resultados con la eficacia y seguridad de la alternativa quirúrgica en estas condiciones. Por el momento y debido al riesgo potencial de complicaciones graves, es aconsejable una selección cuidadosa de los pacientes, reservando esta técnica para los casos de hemorragia masiva o persistente en pacientes de edad avanzada y con enfermedades asociadas en los que está indicado el tratamiento quirúrgico pero el riesgo quirúrgico es inaceptable.

### Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de urgencia está indicado en general en pacientes con hemorragia persistente en la que no se ha podido conseguir la hemostasia con otras técnicas. Aunque no existen criterios absolutos, la gravedad de la hemorragia determinada por la persistencia de la ésta, la repercusión hemodinámica y/o los elevados requerimientos de transfusión sanguínea, es el factor principal para establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico de urgencia. En un estudio, el tratamiento quirúrgico no fue en general necesario en los pacientes que requirieron menos de 4 U de concentrado de hematíes en 24 h, mientras que se operaron un 60% de los que recibieron más de 4 U. Sin embargo, otros factores como el riesgo quirúrgico individual por la edad avanzada y presencia de enfermedades asociadas graves también contribuyen a esta decisión.

Los resultados del tratamiento quirúrgico son variables y dependen esencialmente de la localización precisa del origen del sangrado. Cuando se ha identificado con seguridad el origen del sangrado la resección segmentaria es una opción correcta, ya que se asocia a un bajo riesgo de recidiva y mortalidad. Por el contrario, cuando no es posible establecer con seguridad el origen de la hemorragia, la resección segmentaria a ciegas no debería realizarse por estar asociada a una elevada incidencia de recidiva de la hemorragia (35-75%) y de mortalidad (20-50%), por lo que sería preferible la colectomía subtotal.

## CAUSAS FRECUENTES DE HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

### Diverticulosis cólica

Sólo el 3-5% de los pacientes con diverticulosis cólica presentan una hemorragia digestiva por esta causa. La elevada prevalencia de esta entidad en los países occidentales, en especial en pacientes mayores de 60 años, determina que sea una de las causas más frecuentes de HDB junto a la angiodisplasia. El diagnóstico de certeza es difícil de establecer y a menudo debe realizarse por exclusión de otras lesiones potencialmente sangrantes. A pesar de que el colon izquierdo está afectado con mayor frecuencia, en el 70% de los casos la hemorragia tiene su origen en divertículos del colon derecho. La hemorragia por divertículos cede espontáneamente en la mayoría de pacientes (80-90%), aunque puede recidivar hasta en un 25% de casos durante la hospitalización. El tratamiento endoscópico hemostático puede ser una opción eficaz si se consigue identificar el punto sangrante. La embolización arterial se reserva para pacientes no candidatos a cirugía. El tratamiento quirúrgico debe reservarse para los pacientes con hemorragia persistente o recidivante.

410

### Angiodisplasia intestinal

En pacientes de edad avanzada la angiodisplasia es la segunda causa de hemorragia de origen intestinal en orden de frecuencia y la primera en casos de hemorragia de origen indeterminado después del diagnóstico inicial. Se trata de ectasias vasculares que se distribuyen de forma difusa en la mucosa y la submucosa de la pared intestinal, con un diámetro menor a 5 mm, que se localizan preferentemente en el ciego, el colon ascendente e íleon distal. Menos de un 10% de estos pacientes presentarán una hemorragia digestiva, la cual puede manifestarse en forma de hemorragia aguda o anemia ferropénica por pérdidas crónicas. La recidiva en el seguimiento se sitúa alrededor del 25-50%. El diagnóstico se establece mediante colonoscopia o arteriografía. En la endoscopia se visualizan como manchas rojizas de pequeño tamaño, planas o poco sobreelevadas, mostrando con frecuencia el entramado vascular. Los hallazgos angiográficos característicos consisten en la presencia de hipervascularización, vasos tortuosos y visualización precoz de una vena de retorno de gran calibre que se mantiene opacificada en fases tardías.

La hemorragia por angiodisplasia frecuentemente representa un problema terapéutico por la existencia de lesiones múltiples o difusas en la que ha fracasado el tratamiento endoscópico o quirúrgico o por lesiones no identificadas o inaccesibles a la terapia. El tratamiento más utilizado ha sido el hormonal con una asociación de estrógenos y progestágenos, pero no debe utilizarse puesto que, en un estudio multicéntrico aleatorizado a doble ciego realizado en hospitales españoles, el porcentaje de recidivas hemorrágicas en pacientes que recibieron tratamiento hormonal fue similar al grupo placebo, y no está exento de efectos secundarios. Los análogos de somatostatina de acción prolongada (p. ej., lanreótido 60 mg en una dosis mensual) constituyen una alternativa terapéutica si se confirma su eficacia sugerida en series no controladas con escaso número de pacientes. El tratamiento debe complementarse con hierro intravenoso y en ocasiones transfusiones para mantener al paciente con cifras normales o al menos con anemia leve y bien tolerada.

### Divertículo de Meckel

La ulceración de la mucosa gástrica ectópica en un divertículo de Meckel puede causar HDB recidivante o anemia crónica. La radiología convencional con contraste baritado o la gammagrafía con pertecnetato de <sup>99</sup>Tc suelen localizar esta lesión. Puede considerarse

que la hemorragia se debe al divertículo de Meckel cuando el punto sangrante localizado por la angiografía-TC o la arteriografía coincide con el divertículo observado en la radiología, o cuando ésta es la única lesión potencialmente sangrante hallada después del estudio exhaustivo de todo el tubo digestivo. El tratamiento es la resección quirúrgica.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La eficacia diagnóstica de la colonoscopia en la hemorragia digestiva baja es del 53-97% y la incidencia de complicaciones es baja. Por tanto, la colonoscopia es la exploración inicial de elección para el estudio de la hemorragia digestiva baja	1b	A
La positividad global de la arteriografía mesentérica selectiva es del 61-72% en pacientes con hemorragia activa grave, pero disminuye al 47% en aquellos con hemorragia autolimitada. La arteriografía mesentérica puede ser la exploración de elección en pacientes con hemorragia digestiva baja masiva	2a	B
La cápsula endoscópica es la exploración de elección para el estudio de las causas de hemorragia digestiva a nivel del intestino delgado. Su eficacia diagnóstica (55-76%) es claramente superior a la obtenida con la enteroscopia (30%) o el tránsito intestinal (5%)	2a	B
Las técnicas diagnósticas con isótopos radiactivos tienen una utilidad limitada en el estudio de la hemorragia digestiva baja debido a su baja rentabilidad diagnóstica (35%) y especificidad	2a	B
El tratamiento endoscópico hemostático puede ser de utilidad para la terapia de la hemorragia digestiva baja por divertículos o angiodisplasia que presentan signos de hemorragia reciente en el diagnóstico	2a	B
La embolización arterial con microcatéteres puede ser de utilidad en el tratamiento de la hemorragia digestiva baja activa observada durante la exploración angiográfica	2a	B
En la hemorragia masiva o persistente en la que no es posible establecer con seguridad el origen de la hemorragia, la resección segmentaria a ciegas ha sido abandonada por sus malos resultados y la colectomía subtotal es el tratamiento de elección	2a	B
La angiodisplasia intestinal es una causa frecuente de hemorragia digestiva baja recurrente, para la cual no se dispone de un tratamiento farmacológico médico que pueda prevenir de forma eficaz los episodios recurrentes de hemorragia	1b	A

411

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

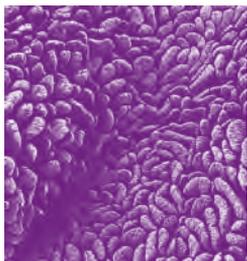
- Bandi R, Shetty PC, Sharma RP, Burke TH, Burke MW, Kastan D. Superselective arterial embolization for the treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:1399-405.
- Barnert J, Messmann H. Management of lower gastrointestinal tract bleeding. *Best Pract Clin Gastroenterol.* 2008; 22:295-312.

- DeBarros J, Rosas L, Cohen J, Vignati P, Sardella W, Hallisey M. The changing paradigm for the treatment of colonic hemorrhage: superselective angiographic embolization. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:802-8.
- Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Standards of Practice Committee. An annotated algorithmic approach to acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:859-63.
- Green BT, Rockey DC. Lower gastrointestinal bleeding-management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34:665-78
- Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TOG. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342:78-82.
- Junquera F, Feu F, Papo M, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology*. 2001;121:1073-9.
- Junquera F, Quiroga S, Saperas E, et al. Accuracy of helical computed tomographic angiography for the diagnosis of colonic angiodysplasia. *Gastroenterology*. 2000;119:293-9.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;10:1633-41.
- Mata A, Llach J, Bordas JM, et al. Papel de la cápsula endoscópica en los pacientes con hemorragia digestiva de origen desconocido. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:619-23.
- Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004;126:643-53.
- Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding: part II: etiology, therapy, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:227-38.

#### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Deben precisarse los índices pronósticos que permitan identificar a pacientes de alto riesgo.
- Sería interesante clarificar el papel de la colonoscopia y el momento para su realización.
- Debería definirse claramente la estrategia para explorar el intestino delgado (cápsula endoscópica versus enteroscopia de doble balón).
- Es necesario definir el papel de la angiografía por tomografía computarizada y el de la arteriografía percutánea.

Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas



## Sección IV

# Vías biliares y páncreas



# Litiasis biliar, colangitis aguda y colecistitis aguda

A. Naranjo Rodríguez y C. Rodríguez Ramos

## LITIASIS BILIAR

415

### Definición y clasificación

La bilis es una secreción exocrina compuesta fundamentalmente por agua, ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos, pigmentos biliares, proteínas y electrolitos que se mantienen en solución. Cuando la bilis está sobresaturada de colesterol o pigmentos biliares pueden formarse cálculos mediante un proceso de precipitación, cristalización y agregación de estos componentes.

El 80-90% de los cálculos biliares están compuestos fundamentalmente de colesterol, y el 10-20% restante por pigmentos biliares. Los cálculos pigmentarios pueden ser negros (con una elevada proporción de bilirrubinato cálcico) o marrones (formados por precipitados de bilirrubina no conjugada y sales cálcicas de ácidos grasos).

Los cálculos de colesterol y los pigmentarios negros se originan en la vesícula (colecistolitiasis) y si son de pequeño tamaño pueden migrar a la vía biliar (coledocolitiasis secundaria). Por el contrario, los cálculos pigmentarios marrones se originan en la vía biliar cuando ésta se encuentra colonizada por bacterias (coledocolitiasis primaria).

La litiasis biliar es una entidad frecuente, su prevalencia en nuestro entorno es del 10-15%, y hasta en un 80% de los casos permanece asintomática con un riesgo anual de inicio de los síntomas del 1-4%. En los pacientes sintomáticos la probabilidad de recurrencia clínica en los 2 primeros años es del 65% y la incidencia anual de complicaciones del 1-2% (tabla 35-1).

### Diagnóstico

Los casos asintomáticos se diagnostican de forma incidental durante la realización de una prueba de imagen abdominal, generalmente una ecografía.

El único síntoma que puede atribuirse con suficiente especificidad a la colelitiasis es el cólico biliar o dolor biliar. Se trata de un cuadro ocasionado por la obstrucción temporal del conducto cístico o del esfínter de Oddi por un cálculo, que se manifiesta como un episodio de dolor visceral de inicio súbito, no fluctuante, localizado en el epigastrio o en el hipocóndrio derecho que suele irradiarse al ángulo escapular u hombro derechos. Es un dolor intenso (alcanza una puntuación media de 9 en escalas visuales analógicas de 0 a 10) y se acompaña con frecuencia de inquietud, náuseas y vómitos. Su duración habitual es de 4 a 6 h, aunque puede oscilar entre 30 min y 24 h.

Cuando un paciente presenta un episodio de dolor biliar debe solicitarse una ecografía abdominal, técnica que constituye el patrón oro para el diagnóstico no invasivo de la cole-

Tabla 35-1 Principales complicaciones de la litiasis biliar

Colecistitis aguda  
Ictericia obstructiva  
Colangitis aguda  
Pancreatitis aguda  
Íleo biliar

416

cistolitiasis, presentando una sensibilidad y especificidad superiores al 95% para la detección de cálculos vesiculares mayores de 4 mm. Los cálculos de menor tamaño son más difíciles de visualizar pero suelen ser múltiples, lo que facilita su diagnóstico sonográfico. Cuando la sospecha clínica de colecistolitiasis es alta y la ecografía transcutánea es negativa puede emplearse la ecoendoscopia, que ha demostrado una sensibilidad del 96% y una especificidad del 86% en el diagnóstico de colelitiasis oculta.

Un aspecto importante del diagnóstico de la litiasis biliar sintomática no complicada es el diagnóstico de coledocolitiasis asociada a la colecistolitiasis. Se sabe que el 7-20% de los pacientes que se someten a una colecistectomía presentan cálculos en la vía biliar principal y que en el 2-4% de los intervenidos se detectará coledocolitiasis tras la intervención. Tradicionalmente, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se ha considerado la técnica de referencia en el diagnóstico de coledocolitiasis, pero dada su naturaleza invasiva y las complicaciones asociadas ha sido reemplazada por otras técnicas en la vertiente diagnóstica. La ecografía transcutánea presenta una sensibilidad baja en estos casos (18-45%) pero, dada su disponibilidad y bajo coste, es la técnica inicial que se debe utilizar. Mayor rendimiento diagnóstico ofrecen las reconstrucciones coronales realizadas mediante tomografía computarizada (TC) helicoidal multidetector (con sensibilidad del 80%) y, especialmente, la colangiorresonancia magnética que muestra una sensibilidad del 80-100% y una especificidad del 85-99%. La ecoendoscopia es también una técnica de alta precisión diagnóstica (sensibilidad del 91-97% y especificidad del 100%), si bien su carácter mínimamente invasivo y su escasa disponibilidad todavía limitan su uso. Por último es necesario señalar que se han desarrollado numerosos índices de probabilidad para el diagnóstico de coledocolitiasis combinando datos clínicos, analíticos y ecográficos con el objeto de seleccionar a los pacientes que precisen de una evaluación diagnóstica adicional (con ecoendoscopia o colangiorresonancia) o diagnosticoterapéutica (con CPRE) previa a la colecistectomía.

## Tratamiento. Indicaciones quirúrgicas

### *Colelitiasis asintomática*

Dada la relativa benignidad de la historia natural de la colelitiasis asintomática se recomienda un manejo expectante y debe evitarse la indicación generalizada de colecistectomía. Sin embargo, hay cierto grado de controversia y se plantean excepciones a esta recomendación (tabla 35-2).

### *Colelitiasis sintomática no complicada*

El cólico biliar debe tratarse con AINE ya que con ellos se consigue un rápido alivio del dolor y al parecer reducen el riesgo de progresión del cuadro hacia una colecistitis aguda.

**Tabla 35-2 Indicaciones propuestas de colecistectomía profiláctica en pacientes con colelitiasis asintomática**

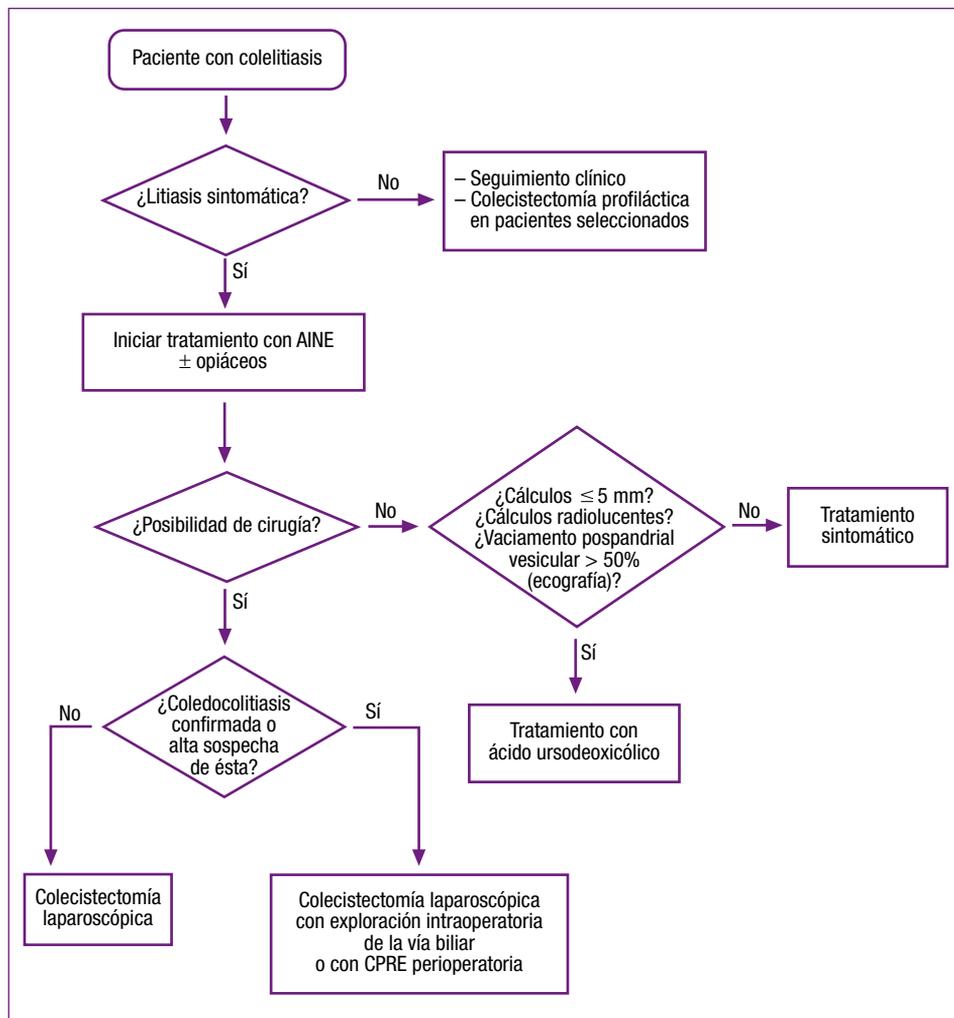
<p>Situaciones con aumento del riesgo de cáncer de vesícula</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pólipo vesicular mayor de 1 cm asociado a colelitiasis</li> <li>– Vesícula en porcelana</li> <li>– Cálculos mayores de 3 cm</li> <li>– Individuos de origen amerindio</li> </ul> <p>Presencia de coledocolitiasis</p> <p>Trasplante cardíaco</p> <p>Enfermedades hemolíticas crónicas</p> <p>Cirugía abdominal sin utilización de material protésico en individuos de bajo o moderado riesgo anestésico-quirúrgico</p>
---

Pueden utilizarse también analgésicos opiáceos que proporcionan una analgesia adecuada pero no se recomiendan los espasmolíticos puros. Se aconseja además permanecer en ayunas y pueden necesitarse antieméticos.

Tras la presentación de un primer episodio de dolor biliar se debe proponer la realización de una colecistectomía ya que existe un riesgo definido de desarrollar complicaciones. No es preciso indicar la colecistectomía con carácter urgente puesto que no aporta beneficio sobre la colecistectomía electiva y supone un mayor consumo de recursos, pero la intervención tampoco debería demorarse más de lo que obliguen las necesidades de programación quirúrgica. No hay recomendaciones concretas en la bibliografía basadas en un análisis riesgo-beneficio para definir claramente este intervalo. Diversos servicios sanitarios han establecido plazos de demora máxima (120 días), pero más como un “criterio de calidad” influido por cuestiones de autoexigencia o previsión de demanda. En cuanto a la técnica quirúrgica que se debe emplear, se recomienda la colecistectomía laparoscópica o la de pequeña incisión frente a la colecistectomía abierta, puesto que permite una menor estancia hospitalaria sin que existan diferencias significativas en las tasas de complicaciones ni en la mortalidad.

El tratamiento no quirúrgico de la litiasis biliar sintomática ha sido reemplazado por la cirugía debido a su baja eficacia y a sus elevadas tasas de recurrencia, de forma que la terapia disolutiva de contacto mediante la irrigación intravesicular con éter y la litotricia extracorpórea han sido abandonadas. Sin embargo la administración oral de ácido ursodeoxicólico (a dosis de al menos 10 mg/kg/día antes de acostarse) puede ser beneficiosa como terapia litolítica en pacientes muy seleccionados (fig. 35-1), logrando la desaparición de cálculos menores de 5 mm en el 90% de los casos a los 6 meses pero con un riesgo de recurrencia del 30-50% en 5 años. Actualmente se encuentra en fase de investigación la posibilidad de emplear otros fármacos: estatinas (inhibidores de la síntesis hepática de colesterol), ezetimiba (inhibidor de la proteína intestinal transportadora de colesterol) o moduladores de los receptores nucleares involucrados en la secreción biliar de lípidos.

En los casos de colecistolitiasis asociada a coledocolitiasis no complicada debe añadirse a la colecistectomía la extracción de los cálculos intraductales, ya sea mediante CPRE perioperatoria o mediante exploración intraoperatoria de la vía biliar. El tratamiento exclusivamente endoscópico sólo debe considerarse en pacientes con inaceptable riesgo quirúrgico. Al inicio de la era laparoscópica, dada la escasa experiencia disponible en las técnicas de exploración laparoscópica de la vía biliar, se prefería realizar CPRE previa a la colecistec-



**Figura 35-1.** Algoritmo terapéutico de la coledocolitiasis no complicada. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

tomía. Sin embargo, metanálisis recientes indican que la colecistectomía laparoscópica con exploración intraoperatoria de la vía biliar es tan segura y efectiva como la colecistectomía laparoscópica asociada a CPRE pre o postoperatoria y requiere un menor número de procedimientos por paciente. Puesto que este esquema terapéutico requiere la disponibilidad de cirujanos con amplia experiencia en laparoscopia, se admite como tratamiento válido la CPRE preoperatoria en casos con alta probabilidad de coledocolitiasis y además hoy en día se plantean abordajes intermedios como la colecistectomía laparoscópica con colangiografía intraoperatoria y posterior decisión del método de extracción de los cálculos que pudieran existir en función de las características de cada caso y de la experiencia de los cirujanos y endoscopistas disponibles: extracción quirúrgica laparoscópica, CPRE intraoperatoria o CPRE postoperatoria tras colocar un catéter cisticoduodenal (que facilitaría la canulación

Tabla 35-3 Factores de riesgo para el desarrollo de colelitiasis

Factores modificables	Factores difícilmente modificables	Factores no modificables
Dieta: – Alta ingesta calórica – Escaso consumo de fibra – Escasa ingesta de vitamina C Obesidad Síndrome metabólico Escasa actividad física	Enfermedades crónicas: – Cirrosis hepática – Enfermedades hemolíticas – Resección intestinal amplia – Enfermedad de Crohn Tratamientos: – Nutrición parenteral prolongada – Análogos de la somatostatina – Hormonas sexuales femeninas – Rápida pérdida temporal (cirugía bariátrica)	Edad Sexo femenino Origen étnico Factores genéticos

papilar endoscópica). Sin embargo todavía no se dispone de suficiente información para valorar adecuadamente estas últimas alternativas.

### Situaciones especiales: colelitiasis sintomática en el embarazo

Las pacientes con colelitiasis no suelen desarrollar síntomas durante el embarazo, pero si esto ocurre el tratamiento inicial debe ser conservador. Si no hay respuesta, la colecistectomía laparoscópica es segura; aunque la morbilidad es mayor que en no embarazadas y se recomienda su realización en el segundo trimestre del embarazo (durante el primer trimestre debería evitarse la cirugía y en el tercero sería preferible la colecistectomía abierta).

### Profilaxis de la formación de cálculos biliares

El desarrollo de colelitiasis se asocia a una serie de factores de riesgo bien conocidos (tabla 35-3), algunos de los cuales pueden modificarse mediante cambios del estilo de vida, medidas dietéticas, etc. En otros casos la modificación de los factores de riesgo requiere el empleo de medidas farmacológicas. Así, la administración de ácido ursodeoxicólico es eficaz para prevenir la aparición de colelitiasis en situaciones de rápida pérdida ponderal (más de 1,5 kg por semana), al igual que los agonistas de la motilina (eritromicina o claritromicina) en pacientes con nutrición parenteral prolongada. Actualmente está en fase de investigación la utilización profiláctica de ezetimiba, de moduladores de los receptores nucleares para prevenir la formación de cálculos de colesterol y de fármacos que faciliten la eliminación de bilirrubina en situaciones de riesgo para la aparición de cálculos pigmentarios. Los factores no modificables tienen una base genética, por lo que el avance en el conocimiento de los genes *Lith* humanos permitirá al menos una mejor definición de los pacientes a quienes dirigir las medidas de profilaxis. Con respecto a la prevención de síntomas en pacientes con litiasis biliar existen evidencias epidemiológicas para recomendar medidas como la actividad física moderada, el consumo de café, de frutos secos y de cantidades moderadas de alcohol. Actualmente no existe evidencia científica que apoye la utilización de fármacos para la profilaxis primaria o secundaria de la coledocolitiasis.

## COLECISTITIS AGUDA

### Definición

Es un síndrome clínico caracterizado por la inflamación de la pared vesicular que se manifiesta por dolor abdominal, sensibilidad en el hipocondrio derecho, fiebre y leucocitosis. Su causa más frecuente es la litiasis vesicular, que está presente en el 90-95% de los casos. En un 5-10% se produce por otras causas: estas colecistitis alitiásicas pueden estar asociadas a un mal vaciamiento de la vesícula biliar (inanición, nutrición parenteral, cirugía mayor, traumatismos), a ciertas vasculitis sistémicas (panarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico) o a ciertas infecciones virales, parasitarias o bacterianas.

### Diagnóstico

420

La principal manifestación es el dolor abdominal y la hipersensibilidad en el cuadrante superior derecho. La palpación durante la inspiración profunda produce dolor y paro inspiratorio (signo de Murphy). Suele asociar fiebre y leucocitosis. La complicación más grave es la perforación de la vesícula biliar. En unos casos es libre a cavidad peritoneal provocando una peritonitis biliar, mientras en otros queda localizada con formación de un absceso pericolecistítico. La técnica diagnóstica de elección es la ecografía abdominal. Los hallazgos más característicos son el signo de Murphy ecográfico (hipersensibilidad vesicular focal bajo el transductor), el engrosamiento de la pared vesicular por encima de 4 mm y el aumento del tamaño de la vesícula. Pueden verse cálculos vesiculares, con especial especificidad si se observa alguno impactado en el cuello vesicular o en el cístico. Otros hallazgos son el nivel de ecos intraluminales o las colecciones perivesiculares. Otras técnicas que se deben considerar son la gammagrafía con derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio-99m, la TC o la resonancia magnética.

La mortalidad oscila entre el 2 y el 10%. Es mayor en pacientes por encima de 75 años y en diabéticos. En la colecistitis alitiásica postoperatoria las cifras pueden oscilar entre el 23 y el 40%, lo que refleja la peor situación basal de los pacientes. Existen diferentes formas de gravedad y los 2 factores que más influyen son la existencia de fallo orgánico y la existencia de lesiones vesiculares complicadas como absceso o peritonitis.

### Tratamiento

El manejo terapéutico debe contemplar un tratamiento médico de soporte y la resolución de la enfermedad vesicular, generalmente mediante colecistectomía. Las medidas generales deben incluir ayuno absoluto, sueroterapia, antibioticoterapia y alivio del dolor. El tratamiento antibiótico debe tener en consideración los gérmenes causales más habituales así como la gravedad del cuadro clínico. Los organismos más frecuentes son *Escherichia coli*, *Enterococcus* y *Klebsiella*. En las colecistitis leves basta con una monoterapia con piperacilina/tazobactam (4/0,5 g i.v./8 h) o ampicilina/sulbactam (1/0,5 g i.v./8 h). En las formas graves se debe recurrir a cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona 2 g i.v./24 h o ceftazidima 1 g i.v./8 h) o un monobactam (aztreonam 2 g i.v./8 h) añadiendo metronidazol frente a gérmenes anaerobios. El tratamiento definitivo de elección es la colecistectomía. Clásicamente ha habido 2 corrientes de actuación: la colecistectomía precoz (en las primeras 72 h) y la colecistectomía diferida tras un período de 6-12 semanas. La colecistectomía laparoscópica precoz ha demostrado en numerosos estudios que ofrece una reducción significativa de la estancia hospitalaria y de los costes en relación con el tratamiento diferido, así como una recuperación más rápida. Tanto las tasas de reconversión

como las complicaciones son similares en ambas formas de tratamiento. Además, en un 17,5% de los casos sometidos a tratamiento diferido se produjo una readmisión durante el período de espera que obligó a una intervención urgente, lo que comporta unas altas cifras de reconversión que llegan al 45%. En la colecistitis localmente complicada la intervención por vía laparotómica puede ser también de elección, siempre tomando en consideración la experiencia del cirujano y las condiciones del escenario quirúrgico.

Hay pacientes que se presentan con un fallo orgánico y requieren tratamiento intensivo, o que tienen elevado riesgo quirúrgico y no responden al tratamiento conservador inicial. En estos casos la colecistostomía percutánea es una alternativa eficaz, con una eficacia para la resolución de la sepsis superior al 80%. Consiste en la introducción de un catéter en la vesícula, bajo control ecográfico, a través del que se procede al drenaje continuado del contenido. La recurrencia a largo plazo sin intervención posterior oscila entre el 10 y el 50%. Los pacientes con colecistitis alitiásica son con frecuencia de alto riesgo y presentan malas condiciones generales. Dado que no tienen enfermedad litiásica vesicular, el tratamiento con drenaje percutáneo puede ser el tratamiento definitivo.

421

## COLANGITIS AGUDAS

### Definición

La colangitis aguda puede definirse como el síndrome caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica con origen en el árbol biliar. Se produce por la presencia de bacterias en la bilis junto a un aumento de la presión intrabiliar por una obstrucción, siendo la coledocolitiasis la causa más frecuente. Los gérmenes causales más habituales son *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* y *Enterobacter*. En colangitis postoperatorias o tras manipulaciones instrumentales, son frecuentes las *Pseudomonas*, los anaerobios y los gérmenes multirresistentes.

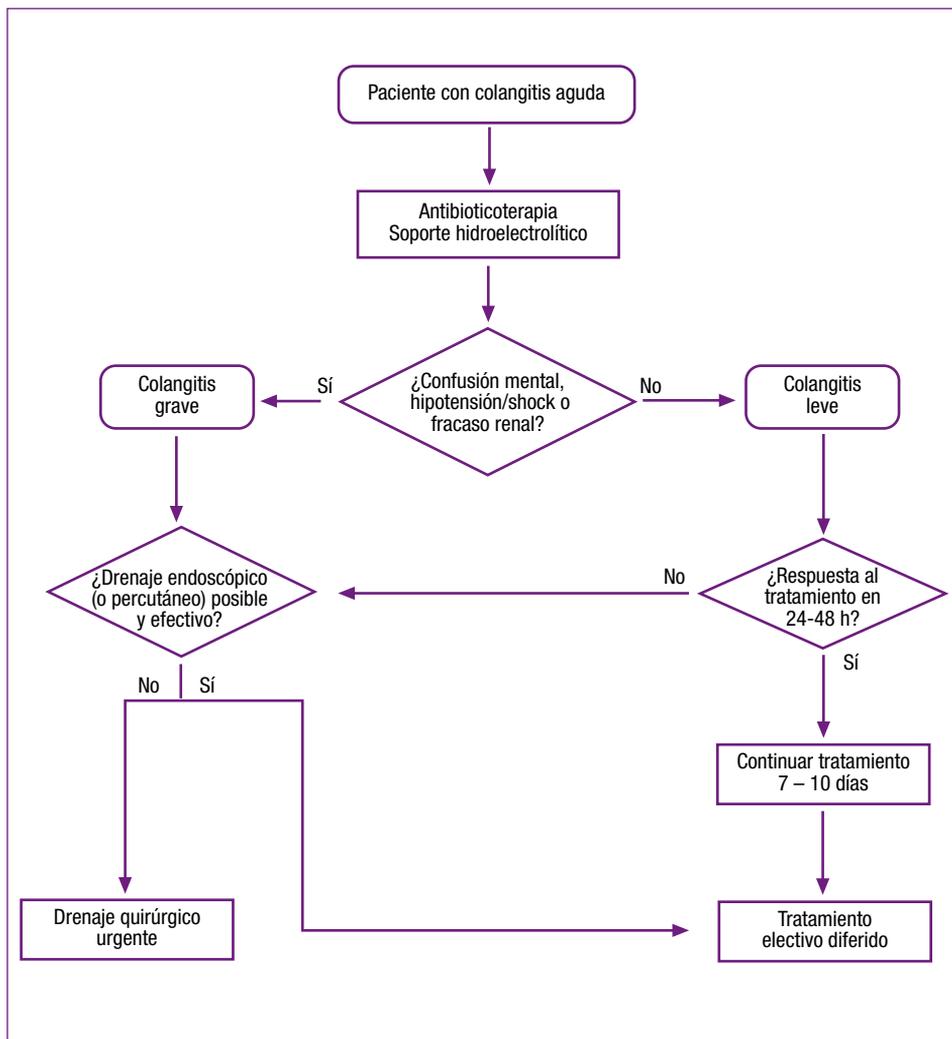
### Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la asociación de signos y síntomas de infección con los propios de una obstrucción biliar. La presentación clásica es la aparición de dolor en hipocondrio derecho o epigastrio junto a fiebre e ictericia (tríada de Charcot). Si se añade confusión mental y shock (péntada de Reynolds) suele asociarse a una colangitis supurada grave. El laboratorio muestra hallazgos de obstrucción biliar con elevación variable de la bilirrubina y enzimas de colestasis, así como leucocitosis con desviación izquierda. Entre las técnicas de imagen, la ecografía es de elección para detectar la existencia de obstrucción biliar por su elevada eficacia y versatilidad, pudiéndose detectar también su causa y ciertas complicaciones como el absceso hepático.

La mortalidad global se sitúa en el 10-30% (2,5-65%), aunque se pueden distinguir unas formas leves, generalmente de buen pronóstico, y unas formas graves donde se concentra la mayor parte de la mortalidad (fig. 35-2). Los 2 factores que determinan esta distinción son la aparición de fallo orgánico y la respuesta al tratamiento médico.

### Tratamiento

Se basa en la combinación de la administración de antibióticos y el drenaje biliar. Las formas leves responden a un tratamiento conservador con reposición hidroelectrolítica y antibióticos. Aunque en presencia de obstrucción biliar la eliminación biliar de los anti-



**Figura 35-2.** Algoritmo de tratamiento de la colangitis aguda.

bióticos está reducida o anulada, su administración permite alcanzar valores plasmáticos que contrarrestan los efectos del reflujo colangiovenoso. El tratamiento antibiótico debe iniciarse lo más pronto posible, tras la extracción para hemocultivos. El régimen a emplear viene determinado por su actividad frente al tipo de gérmenes causales, la gravedad del cuadro y la presencia de fracaso renal. La pauta más aceptada actualmente como monoterapia es el uso de ureidopenicilinas (piperacilina), sobre todo en asociación con un inhibidor de la betalactamasa como tazobactam (4/0,5 g i.v./8 h). Otras alternativas son ampicilina/sulbactam, las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima 1 g i.v./8 h), y las fluoroquinolonas (ciprofloxacino 200 mg i.v./12 h). Ante la sospecha de participación de gérmenes anaerobios, se aconseja asociar metronidazol. Aproximadamente

un 80-85% de los episodios se resuelven con tratamiento médico, permitiendo una evaluación etiológica y un manejo electivo similar a los casos de ictericia sin colangitis. Sin embargo, en un 15% de los casos la evolución es progresiva a pesar del tratamiento y es obligado el drenaje biliar precoz. Ante una colangitis grave, o por falta de respuesta al tratamiento antibiótico de una colangitis inicialmente leve, la cirugía urgente comporta un elevado riesgo; por lo que se recomienda el drenaje no operatorio. El drenaje endoscópico es más eficaz que el quirúrgico y está gravado con una menor morbimortalidad. Tanto la inserción de un catéter nasobiliar como la colocación de un *stent* son medidas suficientes para lograr un adecuado drenaje biliar. La adición de una esfinterotomía no aporta ventajas en el sentido estricto de resolución del cuadro séptico. Sin embargo en muchos casos el tratamiento definitivo será la esfinterotomía con extracción de cálculos u otras maniobras según la etiología, de forma que su realización inicial —si las condiciones del paciente lo permiten— puede obviar la necesidad de nuevos abordajes terapéuticos. En caso contrario, por mal estado general o por alteraciones graves de la coagulación, basta con la colocación de un drenaje nasobiliar o una endoprótesis sin esfinterotomía difiriendo el tratamiento definitivo para cuando las condiciones del paciente mejoren. Si el drenaje endoscópico fracasa o no es posible su realización por alteraciones anatómicas (cirugía previa, etc.), se aconseja el drenaje biliar percutáneo que, aunque presenta mayores complicaciones que el endoscópico, se ha mostrado como una alternativa eficaz a la cirugía urgente. Si todas estas técnicas fracasan o no es posible llevarlas a cabo, se indicará el drenaje quirúrgico urgente.

423

### *Profilaxis*

La colangiografía directa en un árbol biliar obstruido conlleva riesgo de provocar colangitis, sobre todo cuando hay una obstrucción completa, una estenosis compleja o cuando no se obtiene un drenaje satisfactorio tras la repleción biliar. Se recomienda el tratamiento antibiótico a todo paciente con obstrucción que no quede correctamente drenada tras la CPRE, continuándolo hasta lograr un drenaje biliar completo. Más controvertida es la utilidad de la dosis única previa. Parece claro que, en cualquier caso, ésta sólo estaría justificada en pacientes con ictericia obstructiva o signos de obstrucción biliar significativa. La pauta puede incluir una ureidopenicilina, cefalosporinas o ciprofloxacino.

### *Colangitis recurrentes*

Se producen en algunas circunstancias en que existe un compromiso anatómico o funcional del árbol biliar. Pueden ser secuelas de intervenciones sobre la vía biliar como portoenterostomía, hepaticoyunostomía, coledocoduodenostomía o esfinteroplastia, u otros procesos como la enfermedad de Caroli o la colangitis esclerosante. En estos casos cabe considerar la antibioticoterapia de mantenimiento para su prevención. Como norma general, los antibióticos deben ser activos frente a los patógenos biliares habituales; poco tóxicos empleados a largo plazo y estar disponibles para su administración por vía oral. Trimetoprima/sulfametoxazol (160/800 mg p.o./12 h), las fluoroquinolonas (ciprofloxacino 500 mg p.o./12 h) y la asociación amoxicilina/ácido clavulánico (500/125 mg p.o./8 h) son los que mejor cumplen estos preceptos y se han mostrado eficaces. Se recomienda realizar un tratamiento de 3-4 meses de duración para posteriormente evaluar si pueden ser retirados sin que reaparezcan las crisis, reinstaurando la terapia en caso contrario.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
No está indicada la colecistectomía profiláctica en pacientes sin litiasis sometidos a cirugía abdominal que suponga un incremento del riesgo de desarrollar colelitiasis	4	C
La aplicación generalizada de la colecistectomía no está indicada en la litiasis biliar asintomática	2b	B
El tratamiento de elección para el cólico biliar es la administración de AINE	1b	A
La colecistectomía debe ofrecerse a los pacientes con litiasis biliar sintomática no complicada	1b	A
Es preferible la programación electiva de la colecistectomía frente a la urgente en los casos de colelitiasis sintomática no complicada	1b	A
Se recomienda la colecistectomía laparoscópica o mediante minilaparotomía frente a la colecistectomía abierta como tratamiento de la litiasis sintomática no complicada	1a	A
El tratamiento disolutivo mediante la administración de ácido ursodeoxicólico es efectivo en pacientes seleccionados pero se asocia a una alta tasa de recurrencia	1a	A
La colecistectomía laparoscópica asociada a la exploración intraoperatoria de la vía biliar es la técnica de elección para el tratamiento de la coledocolitiasis no complicada asociada a colecistolitiasis	1a	A
La coledocolitiasis asociada a la colecistolitiasis se tratará sólo con endoscopia exclusivamente en aquellos casos con inaceptable riesgo quirúrgico	1a	A
En función de los recursos disponibles localmente, la colecistectomía laparoscópica asociada a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica perioperatoria es un tratamiento adecuado para la coledocolitiasis asociada a colecistolitiasis	3b	B
Las pacientes embarazadas con colelitiasis sintomática que no respondan al manejo conservador pueden ser tratadas con colecistectomía laparoscópica, preferentemente durante el segundo trimestre	3b	B
En la colangitis aguda se recomienda el tratamiento con antibióticos eficaces frente a los gérmenes causales más habituales, especialmente flora entérica	1c	A
En una colangitis grave que no responde al tratamiento conservador debe indicarse el drenaje endoscópico urgente	1b	A
No parece haber ventajas significativas de unos métodos de drenaje endoscópico sobre otros en relación con la resolución de la colangitis	2b	B
Ante el fracaso del drenaje endoscópico, se recomienda el drenaje percutáneo antes de considerar la cirugía urgente	4	C
La profilaxis antibiótica en pacientes con obstrucción biliar reduce la incidencia de colangitis posterior. Siempre debe seguirse del drenaje endoscópico y debe continuarse en caso de drenaje incompleto hasta que sea satisfactorio	1a	A

En colangitis recurrentes, la administración cíclica de antibióticos permite reducir la frecuencia de las crisis	4	C
En la colecistitis aguda está indicado el uso de antibióticos debido a la frecuente existencia de sobreinfección de la bilis y de la pared vesicular	1c	A
El tratamiento de elección de la colecistitis aguda en la mayoría de los pacientes es la colecistectomía precoz, en las primeras 72 h	1b	A
La colecistectomía laparoscópica precoz en la colecistitis aguda no tiene mayor morbimortalidad que la diferida y ofrece una menor estancia hospitalaria	1b	A
En pacientes de alto riesgo quirúrgico, la colecistostomía percutánea guiada por ultrasonidos es una alternativa eficaz	4b	C

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Gurusamy KS, Samraj K. Cholecystectomy versus no cholecystectomy in patients with silent gallstones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD006230.
- Gurusamy KS, Samraj K, Fusai G, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD007196.
- Gurusamy KS, Samraj K, Gluud C, Wilson E, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*. 2010;97:141-50.
- Keus F, Gooszen HG, Van Laarhoven CJ. Systematic review: open, small-incision or laparoscopic cholecystectomy for symptomatic cholecystolithiasis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;29:359-78.
- Pang YY, Chun YA. Predictors for emergency biliary decompression in acute cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:727-31.
- Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokio guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:59-67.
- Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M; British Society of Gastroenterology. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2008;57:1004-21.
- Winblad A, Gullstrand P, Svanik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB (Oxford)*. 2009;11:183-93.

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Se precisan estudios que permitan determinar con mayor exactitud el balance riesgo-beneficio de la colecistectomía selectiva en la litiasis asintomática.
- El tratamiento farmacológico para la disolución y profilaxis de la colelitiasis se encuentra en una fase de activo desarrollo y puede jugar un papel relevante en el futuro tratamiento de la enfermedad.
- Son necesarios estudios para optimizar el tratamiento quirúrgico-endoscópico de la coledocolitiasis asociada a la colecistolitiasis.
- Pese a que la colecistectomía laparoscópica precoz ha mostrado ventajas respecto a la diferida, no ha sido implantada universalmente con carácter rutinario. En ello influyen el tiempo operatorio y factores organizativos.
- Faltan estudios de calidad para decidir el tratamiento de la colecistitis aguda en pacientes ancianos (colecistectomía frente a colecistostomía percutánea). En los últimos años se han comunicado cifras bajas de mortalidad tras colecistectomía en estos casos. También cabría definir si es preciso proceder a la colecistectomía después de la colecistostomía percutánea.

# Pancreatitis aguda

E. de Madaria Pascual y J. Martínez Sempere

## DEFINICIÓN DE LA ENTIDAD PATOLÓGICA

427

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad frecuente. En esta entidad se produce una inflamación aguda del páncreas que puede cesar en este punto e ir seguida de fenómenos de reparación y cicatrización o, menos frecuentemente, de una respuesta inflamatoria sistémica que puede producir la afectación de otros sistemas (circulatorio, respiratorio o excretor renal) dando lugar al desarrollo de fallo orgánico (FO) e incluso al fallecimiento del paciente. A ello contribuye también la aparición de infecciones pancreáticas debido a un fenómeno de traslocación bacteriana.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### Diagnóstico de pancreatitis aguda

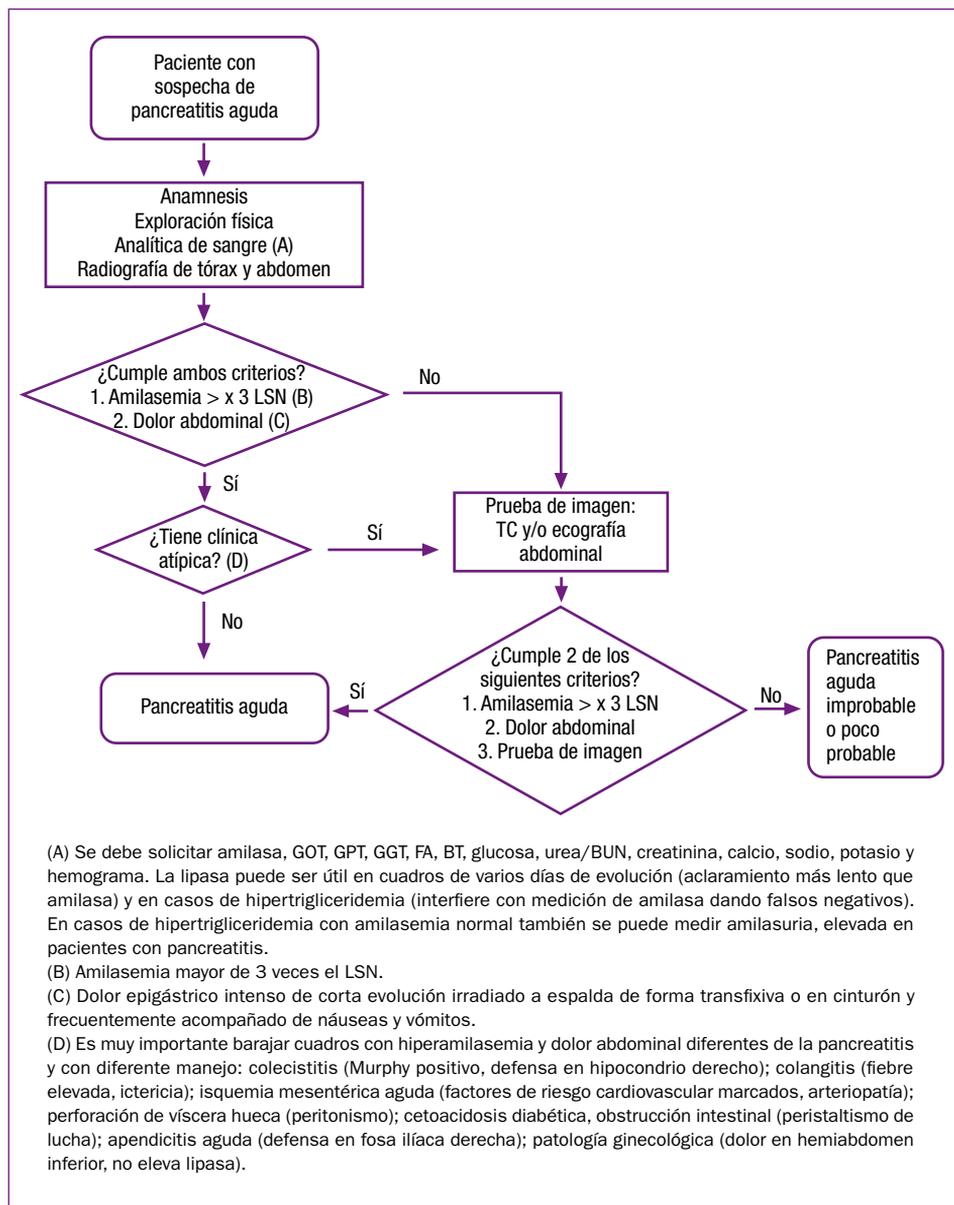
Se detalla en la figura 36-1.

### Diagnóstico etiológico

Se expone en la figura 36-2.

## CLASIFICACIÓN Y PREDICCIÓN DE GRAVEDAD

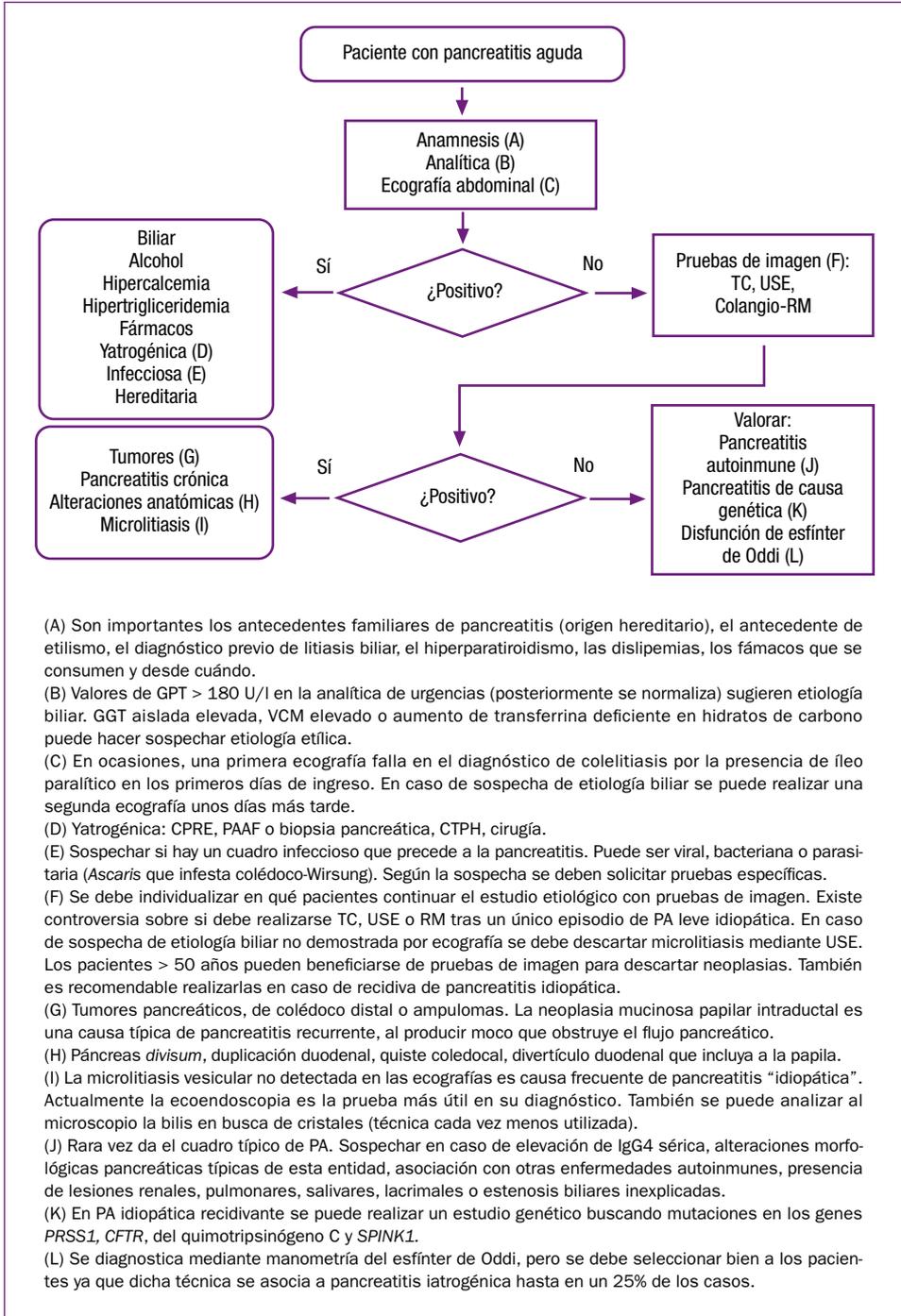
La clasificación de Atlanta define la PA como leve o grave según presente o no complicaciones (tabla 36-1). Sin embargo, algunas de estas complicaciones tardan días (necrosis) o semanas (seudoquistes) en aparecer. Por ello, se ha diseñado una serie de estrategias diagnósticas de gravedad que intentan predecir si el paciente va a desarrollar una PA grave. Existen varias escalas que tienen en común un elevado valor predictivo negativo (si predicen enfermedad leve, el paciente tendrá una excelente evolución) pero también un valor predictivo positivo medio o bajo (bastantes pacientes con predicción de gravedad tienen un curso leve). La escala más contrastada es el APACHE II (<http://www.globalrph.com/apacheii.htm>). Se puede calcular en cualquier momento la evolución de la PA, incluso durante las primeras horas (a diferencia de las escalas clásicas de Ranson y Glasgow que se determinan a las 48 h desde el ingreso del paciente). Su principal desventaja es que precisa de la recogida de 14 factores. Un punto de corte de 8 puntos parece razonable para mantener el objetivo de un valor predictivo negativo elevado y así evitar subestimar la gravedad. Recientemente



**Figura 36-1.** Diagnóstico de pancreatitis aguda. TC: tomografía computarizada; LSN: límite superior de la normalidad.

se ha publicado el sistema BISAP que recoge sólo 5 variables (tabla 36-2). Con un valor predictivo similar al del APACHE II, supone una gran simplificación y es también aplicable al inicio de la enfermedad.

Otro factor predictivo de gravedad universalmente utilizado es la proteína C reactiva (PCR). Su pico en suero se alcanza tras al menos 48 h de evolución de la enfermedad (no



**Figura 36-2.** Diagnóstico etiológico en la pancreatitis aguda (PA). TC: tomografía computerizada; USE: ultrasonografía endoscópica; RM: resonancia magnética; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; CTPH: colangiografía transparietohepática.

**Tabla 36-1 Definiciones de complicaciones de la pancreatitis aguda. Clasificación de Atlanta**

**Complicaciones locales:**

- Necrosis: áreas focales o difusas de parénquima pancreático no viable, típicamente asociadas a necrosis de la grasa perip pancreática
- Seudoquistes: colecciones de jugo pancreático rodeadas por una pared de tejido de granulación o fibroso que se desarrolla como consecuencia de una PA, pancreatitis crónica o traumatismo pancreático
- Absceso: colección de pus bien definida intrabdominal, habitualmente en la proximidad del páncreas, conteniendo escasa o nula cantidad de necrosis y que se desarrolla tras una PA o un traumatismo pancreático

**Complicaciones sistémicas:**

- Insuficiencia respiratoria:  $\text{PaO}_2 \leq 60$  mmHg
- Shock: presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg
- Insuficiencia renal: creatinina  $> 2$  mg/dl tras rehidratación
- Hemorragia digestiva alta:  $> 500$  ml/24 h

430

PA: pancreatitis aguda.

**Tabla 36-2 Sistema pronóstico BISAP**

<b>B</b> lood urea nitrogen (BUN)	BUN $> 25$ mg/dl
<b>I</b> mpaired mental status	Alteración de la conciencia
<b>S</b> ystemic inflammatory response syndrome (SIRS)	Presencia de criterios de SRIS*
<b>A</b> ge	Edad $> 60$ años
<b>P</b> leural effusion	Presencia de derrame pleural en radiografía de tórax

\*Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): presencia de 2 o más de los siguientes criterios:

1. Frecuencia cardíaca  $> 90$  lpm.
2. Temperatura  $> 38$  °C o  $< 36$  °C.
3. Frecuencia respiratoria  $> 20$  rpm o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg.
4. Leucocitos  $> 12.000$  o  $< 4.000/\text{mm}^3$  o  $> 10\%$  inmaduros.

es útil su medición antes de ese tiempo). Sus valores séricos se han correlacionado con la presencia de necrosis pancreática con un punto de corte de 150 mg/l.

La ausencia de hemoconcentración (hematocrito  $< 44\%$ ) al ingreso del paciente y la falta de elevación de éste a las 24 h hace improbable la presencia de necrosis. Nitrógeno ureico en sangre (*blood urea nitrogen*, BUN) aumentado al ingreso ( $> 20$  mg/dl) o que se eleva a las 24 h se ha asociado con mortalidad. La presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax realizada en urgencias predice una mala evolución. Un índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> se asocia con mayor frecuencia a una PA grave y a mortalidad. Añadiendo la obesidad a la escala de APACHE II se ha confeccionado la escala APACHE-O que también ha demostrado tener valor pronóstico.

La aparición de FO es el mejor marcador de gravedad y mortalidad, sobre todo si es persistente (dura  $> 48$  h) o multiorgánico. Éste suele estar precedido de un síndrome de

Tabla 36-3 Índice-TC

Colecciones agudas (escala de Balthazar)		Necrosis	
Balthazar	Puntos	Necrosis (%)	Puntos
A	0		
B	1	0	0
C	2	0-30	2
D	3	30-50	4
E	4	> 50	6

El índice-TC se obtiene mediante la suma de los puntos obtenidos de la escala de Balthazar y los del porcentaje de necrosis. A: páncreas normal; B: páncreas aumentado de tamaño; C: rarefacción de la grasa peripancreática; D: una colección; E: más de una colección.

431

respuesta inflamatoria sistémica, que también es un marcador de gravedad, sobre todo si es persistente (véase definición en pie de tabla 36-2).

La tomografía computarizada (TC) tiene un papel fundamental en la confirmación de la gravedad de una PA ya que es el patrón oro para el diagnóstico de complicaciones locales, especialmente la necrosis. Para ello debe realizarse con contraste y define la necrosis como la ausencia de realce de la glándula pancreática en la fase parenquimatosa. Además permite definir la presencia de colecciones líquidas así como su posible evolución a seudquistes. Debe realizarse en los pacientes con una PA potencialmente grave estimada por los factores antes descritos y no antes de las primeras 72 h desde el inicio de los síntomas ya que podría subestimar la gravedad de la PA. Existe un índice-TC con implicaciones pronósticas (tabla 36-3).

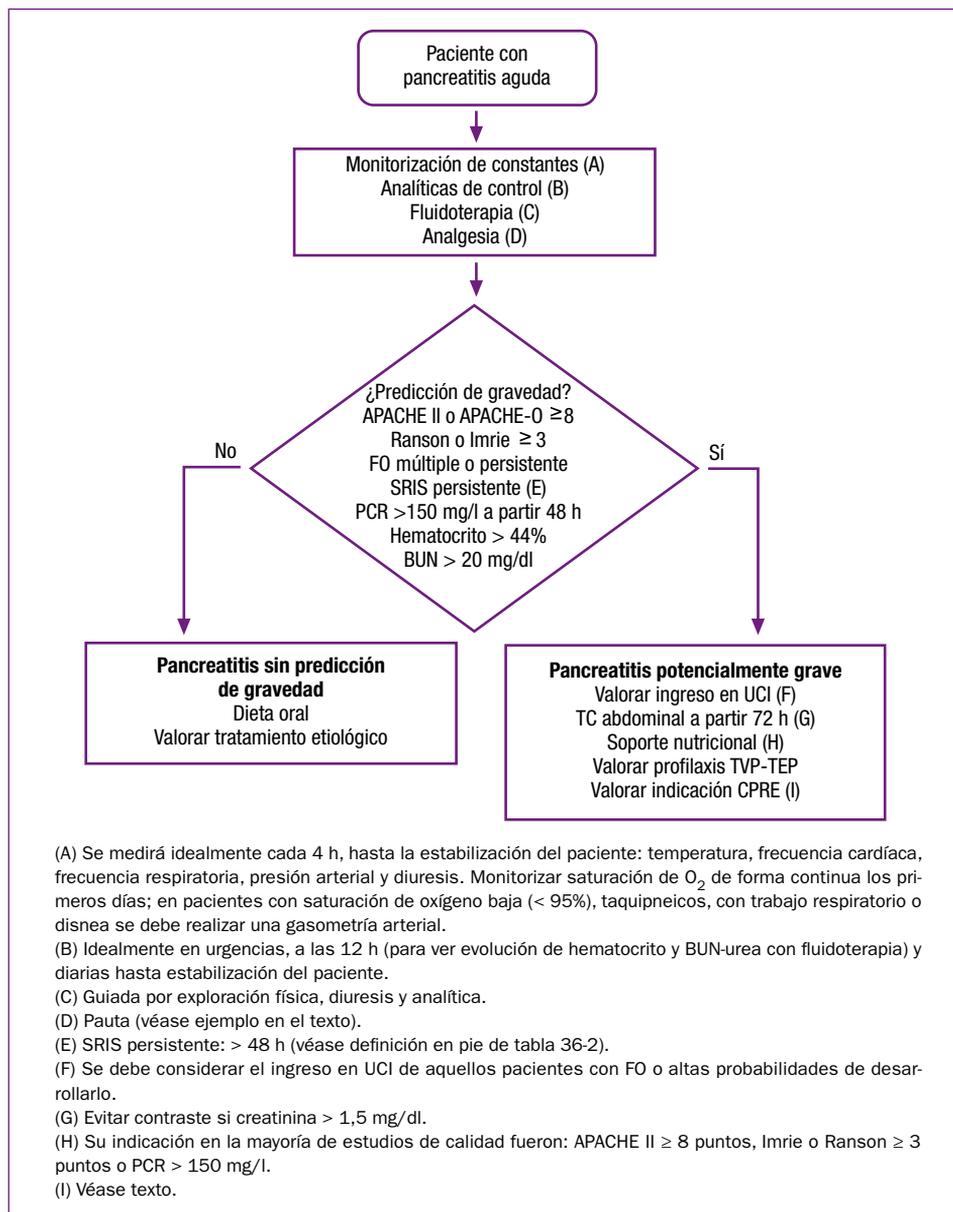
Con todos estos datos, el Club Español Pancreático ha publicado muy recientemente un consenso sobre el manejo de la PA en el que se indica que “la combinación de 2 o más de los factores pronósticos actualmente disponibles es útil para predecir la gravedad. En las primeras 24 h: impresión clínica, APACHE II o APACHE-O > 8. A las 48 h: criterios de Ranson o Glasgow  $\geq 3$ , PCR > 150 mg/l y hematocrito y su modificación con la fluidoterapia. Al cuarto día: TC dinámica con contraste, además de la cuantificación de FO en cualquier momento”.

## TRATAMIENTO

Las principales causas de mortalidad en la PA son el FO secundario a la propia enfermedad (generalmente en la primera semana de evolución) o debido a infección de necrosis pancreática (más allá de la segunda semana). En consecuencia, la prevención, la detección y la corrección precoz del FO son el principal tratamiento de la PA (medidas de soporte y monitorización). Las complicaciones locales (necrosis pancreática, colecciones) son causa de morbilidad importante, aunque en ausencia de FO no suelen asociarse a mortalidad.

### Medidas de soporte

Al ingreso, todo paciente con PA debe seguir una monitorización de las constantes vitales y parámetros analíticos (fig. 36-3) que permitan: a) detectar precozmente FO (desaturación,



**Figura 36-3.** Manejo de la pancreatitis aguda. FO: fallo orgánico; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; PCR: proteína C reactiva; BUN: nitrógeno ureico en sangre; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

oliguria, aumento de creatinina, hipotensión) o alto riesgo de desarrollo de FO; b) guiar el aporte de fluidos (hemoconcentración, aumento de BUN), y c) detectar complicaciones (hipocalcemia, hiperglucemia). En pacientes con riesgo de sobrecarga de fluidos (cardiopa-

tía, hemodiálisis, oliguria que no responde a sobrecarga de fluidos) puede ser necesario llevar a cabo la medición de la presión venosa central o incluso la colocación de un catéter de Swan-Ganz para la medición de la precarga cardíaca.

Un tema de especial importancia es la fluidoterapia. A pesar de que universalmente se reconoce la necesidad de una administración precoz abundante de fluidos para prevenir el FO y probablemente la necrosis pancreática, no se ha demostrado su beneficio ni existe evidencia directa alguna para recomendar pautas concretas.

A falta de pautas basadas en la evidencia podemos recomendar una serie de medidas orientativas: puesto que la PA se asocia con frecuencia a secuestro de líquido en retroperitoneo, vasodilatación, vómitos e incremento de pérdidas insensibles, todo paciente (salvo aquellos con riesgo elevado de edema agudo de pulmón) debe recibir unos aportes diarios de fluidos superiores a los normales (en nuestra unidad se pautan al menos entre 3 y 4 l diarios según el caso). Aquellos pacientes que al ingreso presentan signos de deshidratación, hematocrito elevado (> 44%), urea elevada (> 43 mg/dl, o BUN > 20 mg/dl) o que a las 12-24 h de ingreso presentan un incremento de estos valores, se beneficiarían de una carga extra de fluidos (p. ej., se puede dar uno o varios bolos de suero fisiológico [500-1.000 ml] a pasar en 30-60 min junto con una perfusión diaria de fluidos generosa). La diuresis es extraordinariamente útil en el manejo de los fluidos; se debe perseguir una diuresis de 40-50 ml/h (alrededor de 400 ml/8 h). Una diuresis menor requiere mayor aporte de fluidos (administrar bolos de suero fisiológico comprobando la diuresis y valorar si se debe aumentar la perfusión diaria de fluidos). En caso de bajas diuresis es recomendable sondar al paciente. En caso de no mostrar respuesta a la administración de fluidoterapia abundante se debe sopesar la medición de la presión venosa central de cara a valorar el inicio de tratamiento con diuréticos o la aplicación de otras medidas de soporte. Un error común es el inicio del tratamiento con diuréticos antes de una adecuada expansión de volumen. Cada vez que se explore al paciente se debe monitorizar la aparición de signos de sobrecarga (ingurgitación yugular, crepitantes, edemas).

## Analgesia

El principal síntoma que presenta el paciente es un intenso dolor abdominal y es primordial aliviarlo mediante la administración de una analgesia eficaz. En este contexto, no hay fármacos que hayan mostrado su superioridad. Se pueden utilizar varios medicamentos como metamizol, opiáceos (no está demostrado que la morfina empeore el curso de la PA al producir hipertonía del esfínter de Oddi como se afirmaba en el pasado; en un estudio piloto frente a metamizol se concluyó que la utilización de morfina no producía un deterioro en la evolución de la PA aunque, paradójicamente, el dolor se controlaba mejor con metamizol), anestésicos por vía intravenosa (procaína), AINE, anestesia epidural, etc. A falta de recomendaciones basadas en la evidencia se puede proponer la siguiente pauta: a) primer escalón: 2 g de metamizol cada 6-8 h, rescate con meperidina (50-100 mg) o morfina (5-10 mg) subcutáneas cada 4 h; b) segundo escalón: bomba de analgesia de 6-8 g de metamizol, 30 mg de morfina a los que se puede asociar metoclopramida como antiemético en 500 ml de suero fisiológico en perfusión continua durante 24 h, con rescate con morfina o meperidina subcutáneas, y c) tercer escalón: analgesia epidural.

## Soporte nutricional

La PA leve no requiere soporte nutricional, ya que el paciente puede comenzar la alimentación oral en pocos días. En general, el momento de intentar reintroducir la dieta oral es

cuando el paciente permanece asintomático, con presencia de peristaltismo. Se puede reiniciar la ingesta oral con una dieta blanda pobre en grasa (en un estudio aleatorizado no se encontraron ventajas con un inicio más gradual, con tolerancia inicial a líquidos). Sin embargo en un estado de gran catabolismo, la PA grave y el íleo paralítico, el dolor abdominal, la compresión del tubo digestivo por colecciones y la posibilidad (no demostrada todavía) de un empeoramiento del cuadro al estimular el páncreas con alimentos hacen aconsejable el soporte nutricional. Existe evidencia científica para recomendar la nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (con extremo al menos en ángulo de Treitz) en comparación con la nutrición parenteral; puesto que se asocia a un coste y a una incidencia de infecciones y complicaciones metabólicas (hiperglucemia) menores, así como a un descenso de las intervenciones quirúrgicas y a una menor estancia hospitalaria. En un metanálisis reciente también se describe una menor mortalidad en pacientes bajo nutrición enteral frente a parenteral. En 2 ensayos aleatorizados, aunque hay cierta polémica respecto al diseño de dichos estudios, no se ha podido demostrar que la nutrición por sonda nasoyeyunal sea superior a la nasogástrica. Las diferencias en la composición de la nutrición enteral tampoco se asocian claramente a ventajas. En condiciones ideales, el inicio de la nutrición enteral debe ser precoz: en las primeras 48 h. En caso de no ser posible la nutrición enteral, se debe optar por la parenteral. Se recomienda su inicio a los 5 días del ingreso para minimizar el riesgo de hiperglucemia e infecciones.

434

## Complicaciones de la pancreatitis aguda

### *Necrosis pancreática y sus complicaciones*

La necrosis pancreática es un marcador de gravedad, ya que se asocia a desarrollo de FO precoz (por la propia PA) y tardío (asociado a infección de necrosis), pero no todo paciente con PA necrosante desarrolla FO, ni todo paciente con FO presenta esta complicación.

El beneficio de la profilaxis antibiótica de la infección de necrosis pancreática sólo se ha demostrado en ensayos clínicos de baja calidad metodológica. Los estudios de alta calidad y los últimos metanálisis no muestran ninguna ventaja que apoye su uso, por lo que actualmente no se puede recomendar.

La infección de necrosis se debe sospechar cuando persiste la respuesta inflamatoria sistémica del paciente más allá de la primera o la segunda semana de evolución, o cuando tras una mejoría inicial de ésta el paciente empeora (aparece de nuevo leucocitosis, aumento de la frecuencia cardíaca y/o respiratoria y fiebre). Ante un paciente de estas características se debe descartar la presencia de focos infecciosos nosocomiales frecuentes (como flebitis-infección de catéter, neumonía o infección urinaria) y, en caso de fiebre sin foco aparente, se recomienda realizar una punción-aspiración con aguja fina de la necrosis guiada por ecografía o TC. Se debe realizar tinción de Gram y cultivo de la muestra. La tinción de Gram tiene un alto poder predictivo positivo y negativo de infección pancreática y puede hacerse en un corto plazo de tiempo. En caso de punción aparentemente estéril con un paciente en el que persiste el cuadro inflamatorio, se puede repetir en una semana. En un paciente con sospecha de infección de necrosis es recomendable administrar tratamiento antibiótico empírico (para iniciarlo no se debe esperar a tener el resultado de la punción). Se puede utilizar un carbapenem (1 g/8 h i.v. de imipenem o meropenem) o ciprofloxacino asociado o no a metronidazol. En caso de observarse bacilos gramnegativos en la punción se prolongará este régimen antibiótico hasta disponer de antibiograma; en caso de ser grampositivos se recomienda la administración de vancomicina intravenosa.

Clásicamente, la necrosis pancreática infectada se trataba con cirugía abierta (necrosectomía y drenaje con lavados posquirúrgicos) que si es posible —dado que la mortalidad de la cirugía más precoz es muy elevada— debe demorarse a la tercera o cuarta semana de evolución. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en el que se comparaba la cirugía abierta con un tratamiento escalonado basado en primer lugar en el drenaje percutáneo o endoscópico de la necrosis y, en caso de mala evolución, se procedía a una necrosectomía retroperitoneal videoasistida (técnica mínimamente invasiva) con drenajes. Esta última estrategia se asoció a varias ventajas: un tercio de los pacientes pudo evitar la cirugía (único tratamiento el drenaje), se produjeron menores complicaciones a corto y largo plazo, y el coste fue menor que el de la cirugía abierta. Otras opciones, no estudiadas en ensayos aleatorizados, son la necrosectomía endoscópica o el drenaje percutáneo intensivo.

En la práctica clínica se debería recomendar un manejo multidisciplinario de la necrosis infectada entre gastroenterólogos, cirujanos y radiólogos que tuviera en cuenta básicamente 3 factores: el tiempo de evolución, el estado del paciente y la experiencia local.

435

### *Colecciones abdominales y retroperitoneales*

En general sólo se deben tratar aquellas colecciones sintomáticas (dolor, vómitos por compresión del tubo digestivo, etc.) o complicadas (infección, pseudoaneurisma, rotura, etc.). El manejo depende principalmente de: a) el tiempo de evolución (si < 4 semanas, puesto que no hay pared definida, se debe evitar la cirugía y debe ser drenado de forma percutánea o endoscópica); b) la presencia en su seno de necrosis (restos semisólidos hacen que el drenaje endoscópico o percutáneo sea inefectivo y se asocie a sobreinfección: debe realizarse drenaje quirúrgico o necrosectomía endoscópica), y c) la comunicación con Wirsung (en caso de comunicación —sobre todo si hay una estenosis de Wirsung asociada— el drenaje percutáneo se asociará al desarrollo de fístula pancreática a piel y se deberá valorar drenaje endoscópico o quirúrgico).

### **Tratamiento de la pancreatitis aguda biliar: utilidad de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y momento de la colecistectomía**

Todo paciente con PA en el que se demuestra la presencia de coledocolitiasis precisa una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para su extracción. La polémica viene cuando se analiza el momento de llevar a cabo esta técnica. Hay consenso en recomendar la CPRE urgente en pacientes con PA asociada a colangitis aguda. Los primeros ensayos clínicos aleatorizados mostraban un beneficio para la CPRE precoz (primeras 72 h) en la PA con predicción de gravedad. En los últimos estudios realizados, de mayor calidad metodológica, y en un metanálisis reciente no se ha encontrado ningún beneficio en el uso de CPRE precoz en PA biliar. No obstante, se pueden individualizar los casos: un paciente con PA biliar y coledocolitiasis que presenta de forma precoz FO puede necesitar una CPRE siempre que exista una elevada sospecha de obstrucción biliar y ante la posibilidad de que la mala evolución se deba a una sepsis biliar.

Todo paciente con PA biliar precisa algún tipo de profilaxis de nuevos episodios, ya que el 25% de las recidivas ocurre en un período de 6 meses, a lo que se añade otro 25% de complicaciones biliares no pancreáticas (cólico biliar, colecistitis aguda, coledocolitiasis y colangitis). En pacientes con riesgo quirúrgico asumible se debe realizar una colecistectomía,

idealmente con colangiografía intraoperatoria para descartar coledocolitiasis asociada: en caso contrario es útil una colangio-RM previa a la cirugía. En general se debe intervenir lo antes posible: idealmente en el mismo ingreso hospitalario en PA leve. Estudios retrospectivos sugieren que aquellos pacientes con PA biliar con colecciones se benefician de una colecistectomía diferida (menor incidencia de complicaciones). Habitualmente, en estos casos se sigue la evolución de las colecciones por técnicas de imagen y se interviene al paciente cuando éstas se reabsorben o no son clínicamente relevantes; o, si está indicado, se realiza junto al tratamiento quirúrgico de éstas. En pacientes con alto riesgo quirúrgico se puede optar por una CPRE con esfinterotomía como profilaxis de nuevos episodios, ya que disminuye eficazmente la posibilidad de recidiva. Por último, en pacientes que rechacen todo tratamiento invasivo o de muy alto riesgo, se puede optar por la administración de ácido ursodeoxicólico (10 mg/kg/día en 2 tomas), aunque su utilidad en la profilaxis de la PA no ha sido bien estudiada.

436

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La monitorización inicial de los pacientes y las medidas de soporte, en especial la prevención de la hipoxemia y el adecuado aporte de fluidos, son fundamentales para detectar tempranamente la aparición de complicaciones y evitar el desarrollo de fallo orgánico	4	C
Aunque la administración de analgesia es indispensable en el tratamiento de la pancreatitis aguda, no existe evidencia suficiente para recomendar un determinado tipo de analgésicos	2b	B
La nutrición artificial no es aconsejable en la pancreatitis aguda leve	1b	A
En la pancreatitis aguda grave, la nutrición enteral liberada distalmente al ángulo de Treitz es de elección debido a que produce una menor incidencia de infecciones y disminuye la necesidad de cirugía y la estancia hospitalaria en comparación con la nutrición parenteral que estaría indicada sólo cuando aquella no se tolera	1a	A
La nutrición enteral se debe iniciar dentro de las primeras 48 h de ingreso hospitalario mientras que el inicio de la nutrición parenteral es recomendable a partir del quinto día	2b	B
La nutrición enteral liberada en el estómago es tan eficaz como si se perfunde distalmente	2b	B
Con la información actual, no es aconsejable la administración de profilaxis antibiótica de la infección de la necrosis pancreática	2a	B
El tratamiento de elección de la necrosis infectada es la necrosectomía y el drenaje, que deben ser realizados a ser posible en la tercera o cuarta semana de evolución de la enfermedad, junto con cobertura antibiótica con carbapenem (o vancomicina si los gérmenes son grampositivos). Este tratamiento antibiótico puede permitir el retraso de la necrosectomía o incluso hacerla innecesaria	3b	B

La utilización de técnicas invasivas no quirúrgicas como el drenaje percutáneo o endoscópico junto con necrosectomía mínimamente invasiva si fuera necesaria puede sustituir a las técnicas quirúrgicas clásicas	1b	A
El manejo de las colecciones pancreáticas y peripancreáticas sintomáticas depende del tiempo de evolución y de la presencia de restos necróticos en su interior, así como de su comunicación con el conducto pancreático principal. Las colecciones líquidas sintomáticas se deben tratar mediante drenaje percutáneo	4	C
En caso de pseudoquiste, si hay restos necróticos se aconseja el drenaje quirúrgico. En ausencia de estos restos, el tratamiento de elección será el drenaje endoscópico si existe comunicación con el conducto pancreático principal y el drenaje percutáneo o endoscópico en caso de ausencia de comunicación; la cirugía se reserva como segunda alternativa en estos supuestos	3a	B
En caso necesario, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica urgente con extracción de litiasis está indicada cuando en una pancreatitis aguda de origen biliar exista colangitis o signos de obstrucción biliar en pancreatitis grave	1b	A

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing PA: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:104-10.
- Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2379-400.
- De-Madaria E, Martínez Sempere JF. Tratamiento antibiótico en la pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:502-8
- Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132:2022-44.
- Navarro S, Amador J, Argüello L, et al. Recomendaciones del Club Español Biliopancreático para el Tratamiento de la Pancreatitis Aguda. Conferencia de Consenso. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:366-87.
- Petrov MS, Van Santvoort HC, Besselink MG, Van der Heijden GJ, Van Erpecum KJ, Gooszen HG. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg*. 2008;247:250-7.
- Petrov MS, Van Santvoort HC, Besselink MG, Van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg*. 2008;143:1111-7.

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Hay que consensuar una clasificación de gravedad orientada a la toma precoz de decisiones.
- Se precisan marcadores pronósticos más precisos, que manteniendo un elevado valor predictivo negativo incrementen el valor predictivo positivo.
- Se debe perfilar la mejor pauta de fluidoterapia en pacientes con pancreatitis aguda: ¿fluidoterapia abundante precoz basada en objetivos claros o fluidoterapia más conservadora para evitar complicaciones respiratorias?
- Se debe aclarar el papel de la nutrición nasogástrica (de fácil instauración) frente a nasoenteral en la pancreatitis aguda grave.
- Se precisan nuevos estudios sobre el tratamiento de la necrosis pancreática infectada mediante técnicas mínimamente invasivas.
- Se deben investigar nuevos fármacos específicos que mejoren el pronóstico de esta enfermedad.

# Pancreatitis crónica

E.C. Vaquero Raya y X. Molero Richard

## DEFINICIÓN

Se trata de un proceso inflamatorio crónico benigno del páncreas de carácter progresivo, de ritmo impredecible, que conduce al desarrollo de fibrosis y a la pérdida de parénquima exocrino y endocrino.

Su incidencia oscila entre 5 y 10 casos nuevos anuales por 100.000 habitantes, y la prevalencia de 30-40 por 100.000 habitantes. Algunos estudios elevan estas cifras hasta el 5% de la población general.

Los factores etiológicos asociados se recogen en la tabla 37-1.

Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal de variable intensidad y frecuencia, la diarrea, la malnutrición, la pérdida de peso y la diabetes mellitus. Según su etiología pueden concurrir otras manifestaciones, como fenómenos de autoinmunidad o hepatopatía.

La aparición de brotes de pancreatitis aguda, pseudoquistes o masas inflamatorias forma parte de la historia natural de la enfermedad. Se consideran complicaciones: los pseudoquistes complicados; la estenosis de vía biliar, duodeno o colon; la trombosis venosa (esplénica, mesentérica-portal); los pseudoaneurismas; la hemorragia intraquística, intrabdominal o digestiva; las fístulas internas o externas; la ascitis, y el cáncer de páncreas.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos, la presencia de cambios morfológicos característicos en pruebas de imagen y/o en la demostración de insuficiencia pancreática exocrina. Sin embargo, un número no despreciable de pacientes puede permanecer asintomático o mostrar síntomas muy leves hasta que aparecen las complicaciones. Además, el diagnóstico no es fácil de establecer en estadios iniciales o en ausencia de cambios morfológicos típicos. Histológicamente se requiere la presencia de fibrosis y atrofia acinar que se acompaña de un componente variable de infiltrado inflamatorio crónico. La afectación suele ser parcheada. Durante los brotes agudos de la enfermedad se identifican polimorfocelulares. En la práctica clínica, debido a las dificultades para obtener muestras de tejido pancreático, se dispone pocas veces de estudio histológico.

Tanto las alteraciones morfológicas como el fallo exocrino se muestran con grados variables de afectación, no cursan de forma paralela, y sólo son patognomónicos en estadios avanzados.

Los cambios morfológicos se determinan con mayor sensibilidad mediante el uso de ecoendoscopia, pero tanto la resonancia magnética (RM) con contraste (gadolinio) e infusión de secretina como la tomografía computarizada (TC) con multidetectores identifican cambios morfológicos pancreáticos con buena sensibilidad. En la práctica clínica habitual,

Tabla 37-1 Factores asociados al desarrollo de pancreatitis crónica: TIGAR-O (versión 1.0)

**Toxicometabólicos:**

- Alcohol
- Tabaco
- Hipercalcemia
- Hiperlipidemia (infrecuente y controvertido)
- Insuficiencia renal crónica
- Fármacos
- Tóxicos

**Idiopáticos:**

- Inicio precoz
- Inicio tardío
- Tropical
- Otros

**Genéticos:**

- Mutación gen del tripsinógeno catiónico
- Mutación gen *CFTR*
- Mutación gen *SPINK1*
- Quimotripsina C
- Déficit de alfa-1-antitripsina (posible)

**Autoinmunes:**

- Pancreatitis crónica autoinmune aislada
- Pancreatitis crónica autoinmune asociada a otras enfermedades (síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria)

**Recurrentes y graves:**

- Pancreatitis aguda grave posnecrótica
- Pancreatitis aguda recurrente
- Isquemia
- Postirradiación

**Obstructivos:**

- Páncreas *divisum*
- Disfunción del esfínter de Oddi
- Obstrucción ductal
- Lesiones postraumáticas
- Lesiones quísticas duodenales periampulares

las pruebas de función pancreática exocrina se limitan a la determinación de elastasa fecal (que ofrece baja sensibilidad) dado que en muy pocos centros se utilizan otras pruebas de función más sensibles, como el test de secretina con endoscopia.

Por todo ello, el diagnóstico de pancreatitis crónica ha sido objeto de revisión periódica. De las conferencias de consenso de Marsella (1963, 1984), Roma (1984) y Cambridge (1985) se ha pasado a los criterios diagnósticos de Rosemont basados en ecoendoscopia (tabla 37-2) y a los de la Sociedad Japonesa de Páncreas (1995 y 2001; tabla 37-3) de orientación multidisciplinar. Aún así, la aplicación de estos criterios para el diagnóstico de pancreatitis crónica no es del todo satisfactoria.

La pancreatitis autoinmune merece una consideración especial. En líneas generales es indistinguible de la pancreatitis crónica de otra etiología y para su diagnóstico también se han propuesto criterios específicos. Los que han adquirido mayor aceptación son los de la Sociedad Japonesa de Páncreas y los de la Clínica Mayo (tabla 37-4).

**Tabla 37-2 Criterios diagnósticos de pancreatitis crónica de la Sociedad Japonesa de Páncreas (2001)**

Se confirma el diagnóstico de pancreatitis crónica cuando existe al menos uno de estos criterios. Los criterios están ordenados según la secuencia en que las pruebas deberían realizarse en la práctica clínica

**Pancreatitis crónica segura:**

- 1a. Ecografía abdominal. Calcificaciones intrapancreáticas
- 1b. TC abdominal. Calcificaciones intrapancreáticas
2. CPRE. Presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos: a) dilatación irregular y dispersa de los conductos secundarios, o b) dilatación del Wirsung y conductos secundarios por obstrucción proximal completa o incompleta del conducto principal por calcificaciones o depósitos proteicos
3. Test de secretina. Concentración anormalmente baja de bicarbonato más baja secreción enzimática y/o de volumen
4. Examen histopatológico. Fibrosis con destrucción y pérdida del parénquima pancreático. La fibrosis es irregular y parcheada, distribuida en los espacios interlobulares. La fibrosis intralobular aislada no es específica de pancreatitis crónica

Adicionalmente pueden observarse depósitos proteicos, dilatación ductal. Hiperplasia y metaplasia del epitelio ductal y quistes

**Pancreatitis crónica probable:**

- 1a. Ecografía abdominal. Al menos uno de los siguientes hallazgos: a) hiperecogeneidad pancreática; b) dilatación irregular de los conductos pancreáticos, y c) deformidad pancreática de contorno irregular
- 1b. TC abdominal. Deformidad pancreática de contorno irregular
2. CPRM. a) Dilatación irregular de los conductos secundarios distribuidos en todo el páncreas, o b) dilatación del Wirsung y ramificaciones proximales por obstrucción completa o incompleta del conducto principal
3. CPRE. Al menos uno de los siguientes hallazgos: a) dilatación irregular del Wirsung exclusivamente; b) defectos intraluminales sugestivos de litiasis pancreáticas no calcificantes, o c) precipitados proteicos
- 4a. Test de secretina: a) concentración anormalmente baja de bicarbonato, o b) reducción del volumen y secreción enzimática
- 4b. Tests sin intubación. Alteración simultánea del test de bentiromida y de quimotripsina fecal en 2 determinaciones diferentes con meses de intervalo de diferencia
5. Examen histopatológico. Fibrosis intralobular con uno de los siguientes hallazgos: a) pérdida del parénquima exocrino; b) islotes de Langerhans, o b) presencia de pseudoquistes

TC: tomografía computerizada; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética.

El diagnóstico de pancreatitis crónica obstructiva debe basarse en la presencia de anomalías morfológicas que afecten al sistema excretor.

## CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD

La pancreatitis crónica tiende a clasificarse en estadios evolutivos que no se corresponden con la gravedad clínica potencial, ya que un brote agudo de pancreatitis (más típico de

**Tabla 37-3 Criterios de Rosemont para el diagnóstico de pancreatitis crónica a través de ecoendoscopia**

**Criterios mayores:**

- A1. Focos hiperecoicos parenquimatosos de 2 mm o más con sombra acústica
- A2. Cálculos en el conducto principal
- B. Lobularidad difusa del páncreas (3 lóbulos contiguos o más)

**Criterios menores:**

- 1. Quistes
- 2. Conducto principal dilatado (> 3,5 mm en cabeza o > de 1,5 mm en cola)
- 3. Contorno del conducto principal irregular
- 4. 3 o más conductos secundarios dilatados (> 1 mm)
- 5. Pared del conducto principal hiperecoica en más del 50% en cuerpo o cola)
- 6. Estrías (líneas hiperecoicas de 3 mm o más en al menos dos direcciones de plano diferentes)
- 7. Focos hiperecoicos sin sombra posterior de 2 mm o menos
- 8. Lobularidad focal (lóbulos no contiguos)

**Hallazgos consistentes con pancreatitis crónica:**

- A. A1 + A2
- B. Un criterio mayor A + criterio mayor B
- C. Un criterio mayor A y 3 criterios menores o más

**Hallazgos indicativos de pancreatitis crónica:**

- A. (A1 o A2) y menos de 3 criterios menores
- B. Criterio mayor B y 3 criterios menores o más
- C. Cinco criterios menores o más sin ningún criterio mayor

**Pancreatitis crónica indeterminada:**

- A. Tres o 4 criterios menores sin ningún criterio mayor
- B. Criterio mayor B con menos de 3 criterios menores

**Páncreas normal:**

Dos o menos criterios menores

442

estadios iniciales) puede comportar más gravedad clínica que el deterioro de la función exocrina propio de estadios avanzados.

La progresión natural de la enfermedad hacia insuficiencia funcional ha sido utilizada para clasificar los estadios evolutivos de la pancreatitis crónica en ABC, sin que esta asignación académica haya conseguido una aceptación universal.

El estadio A representa la fase inicial de una pancreatitis crónica donde no se han producido complicaciones ni existe insuficiencia funcional. Se caracteriza por brotes de pancreatitis aguda o dolor pancreático de cualquier tipo e intensidad. El estadio B es el que presenta complicaciones sin insuficiencia funcional, y el estadio C el que ya presenta insuficiencia exocrina (malnutrición, esteatorrea) o endocrina (diabetes mellitus) con o sin complicaciones.

## TRATAMIENTO

El tratamiento debe orientarse a eliminar factores etiológicos (alcohol, tabaco, obstrucción), mejorar los síntomas (dolor, insuficiencia exocrina), resolver complicaciones (seudoquiste, colestasis) y evitar la progresión de la enfermedad.

**Tabla 37-4 Criterios diagnósticos de pancreatitis autoinmune propuestos por la Clínica Mayo (The HISORt Criteria)**

Establece 3 grupos de diagnóstico según la presencia de cambios histológicos, morfológicos y la respuesta a tratamiento corticoide

**Grupo A: histología pancreática diagnóstica**

Presencia de 1 o ambos de los siguientes criterios:

- Biopsia o resección pancreática en la que existan cambios de pancreatitis linfoplasmocitaria esclerosante, es decir infiltrado linfoplasmocitario periductal con flebitis obliterativa y fibrosis formando remolinos en torno a conductos y venas. La presencia de infiltrado linfoplasmocitario sin otros cambios de pancreatitis linfoplasmocitaria esclerosante es insuficiente
- Al menos 10 células IgG4-positivas/campo de gran aumento en presencia de infiltrado linfoplasmocitario en el páncreas
- Criterios histológicos que apoyan, pero no confirman, el diagnóstico en ausencia de los anteriores:
- Al menos 10 células IgG4-positivas/campo de gran aumento en presencia de infiltrado linfoplasmocitario en un órgano extrapancreático
- Infiltrado linfoplasmocitario en el páncreas con fibrosis

**Grupo B: imagen típica más cambios serológicos**

Presencia de todos los criterios citados a continuación:

- Aumento difuso del páncreas con incremento diferido de halo periférico hipoatenuado detectado en TC o RM
- Irregularidad difusa del conducto principal
- Elevación de IgG4 sérica (normal 8-140 mg/dl)

Imágenes que apoyan el diagnóstico tras haber descartado cáncer de páncreas y otras causas de enfermedad pancreática: pancreatitis aguda, masa pancreática focal, estenosis ductal focal del conducto de Wirsung, atrofia pancreática y calcificaciones

Los métodos de imagen pueden detectar afectación de otros órganos como la vía biliar (intra y extrahepática), parótida y glándulas lagrimales, adenopatías mediastínicas y fibrosis retroperitoneal.

**Grupo C: respuesta a corticoides**

Presencia de todos los criterios citados a continuación:

- Enfermedad pancreática no explicada tras haber excluido otras etiologías, incluido el cáncer de páncreas
- Elevación sérica de IgG4 o afectación de otros órganos confirmada mediante detección de abundantes células IgG4-positivas
- Resolución o mejoría marcada de las manifestaciones pancreáticas o extrapancreáticas tras tratamiento con corticoides

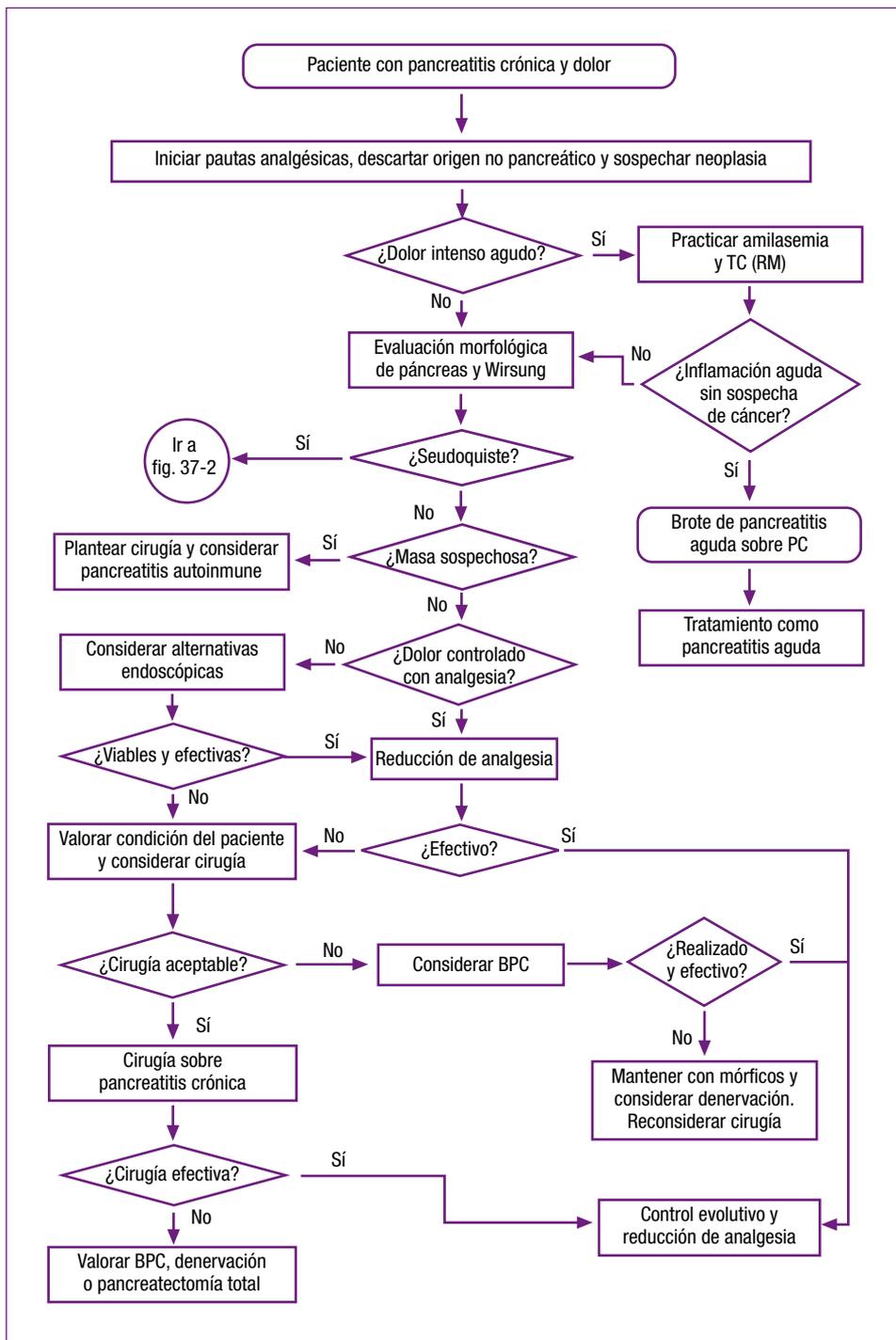
TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

## Tratamiento del dolor

### Recomendaciones farmacológicas

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente y el que mayor impacto tiene en la calidad de vida de estos pacientes. La aproximación al tratamiento del dolor se describe en la figura 37-1.

Se inicia con una pauta analgésica con dosis eficaces a intervalos adecuados, y se ajustan las dosis a la intensidad del dolor para no favorecer la adicción. Se puede iniciar el



**Figura 37-1.** Aproximación terapéutica en pacientes con pancreatitis crónica (PC) y dolor abdominal. TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; BPC: bloqueo del plexo celíaco.

tratamiento con 500-1.000 mg de paracetamol cada 4-6 h (máximo 4 g/día) que puede prescribirse por vía intravenosa en caso de dolor intenso. La toxicidad hepática de paracetamol es mayor en pacientes alcohólicos. Una alternativa es metamizol (0,5-2g/6-8 h con un máximo diario de 8 g), pero se han descrito discrasias sanguíneas (trombopenia, agranulocitosis) que limitan su uso. Los AINE son efectivos y potentes, pero pueden inducir efectos negativos gastrointestinales, cardiovasculares y renales, por lo que debe evaluarse el riesgo/beneficio individualmente.

Paracetamol tiene una potencia analgésica discreta dependiente de la dosis. Su asociación a morfínicos menores como la codeína (60 mg/4-6 h) o el tramadol (50, 100 o 150 mg/4-6 h) incrementa su efectividad y la acerca a la de analgésicos mucho más potentes. Codeína induce más estreñimiento que tramadol. No existe experiencia con el uso de anti-depresivos o anticonvulsionantes como terapia adyuvante.

Si con estas medidas no se logra el control del dolor se emplearán opiáceos vigilando estrictamente la dosis. Siempre que se ajuste la dosis a la intensidad del dolor no se favorece la adicción ni la depresión respiratoria. Por ello es preferible la utilización de opiáceos por vía oral a dosis e intervalos variables que la de preparaciones de larga duración, como el fentanilo subcutáneo (25-100 µg/72 h). Una buena pauta es la administración de 10-40 mg/4 h de morfina oral. Las alternativas son: Morfina MST® (10-40 mg/8-12 h), oxicodona (10-40 mg/12 h), buprenorfina sublingual (0,2-0,4 mg/6-8 h) o intramuscular (0,3-0,6 mg/6-8 h). Petidina (meperidina) 50 mg/4 h p.o. o 30 mg/4 h s.c. presenta una potencia analgésica y una capacidad adictiva semejante a la morfina y también induce hipertonía del esfínter de Oddi. Su metabolismo produce un compuesto neurotóxico que se acumula, especialmente si hay insuficiencia renal. Su uso de forma continuada no está justificado.

Si el dolor llega a controlarse con medidas farmacológicas se retirará progresivamente la medicación en el orden inverso al que se introdujo.

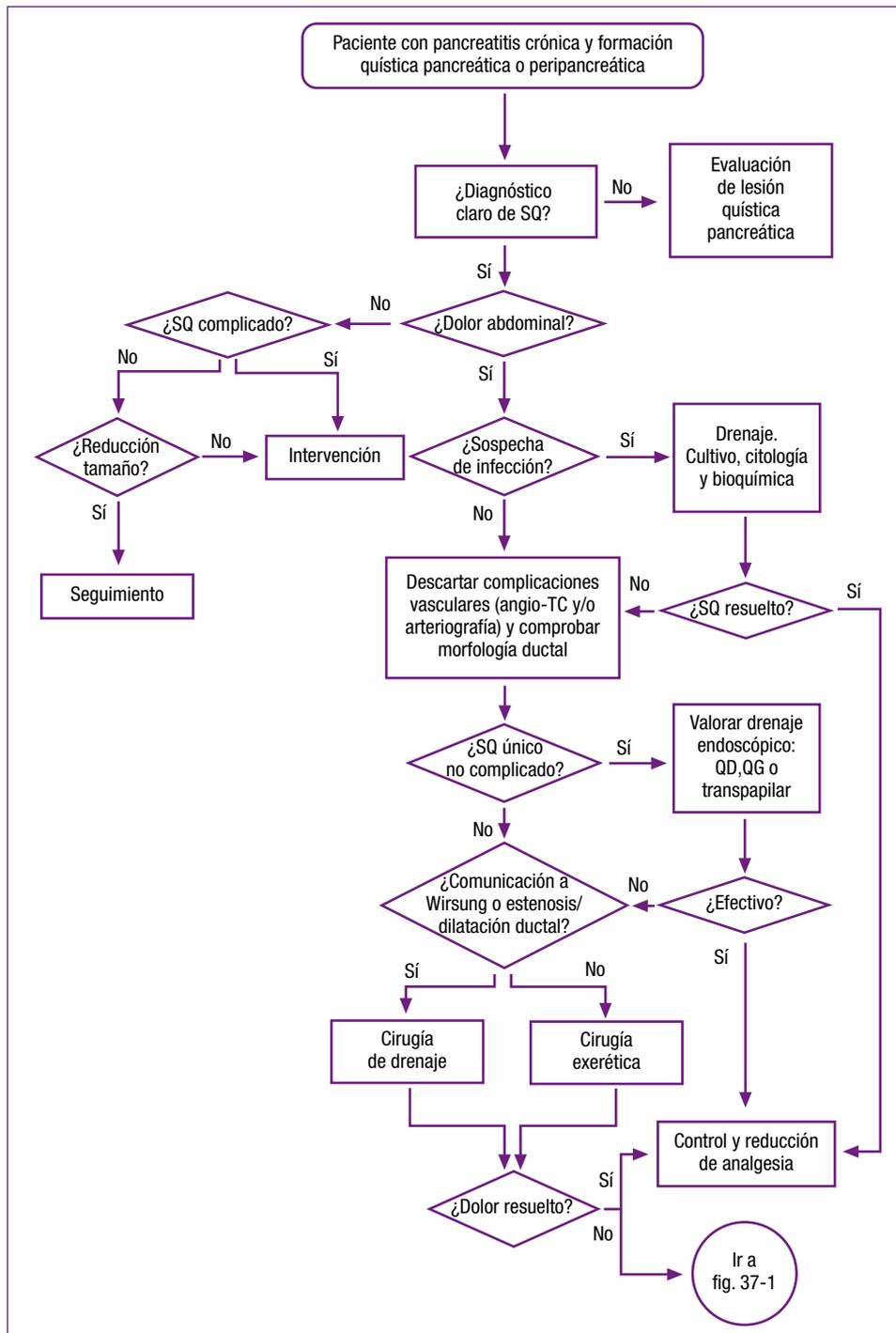
No se ha demostrado de forma concluyente que el tratamiento con enzimas pancreáticas sea eficaz en el tratamiento del dolor pancreático.

### *Investigaciones sobre el origen del dolor*

Al mismo tiempo que se inicia una pauta analgésica se deben investigar los orígenes no pancreáticos del dolor y la posible presencia de neoplasia. La pancreatitis crónica puede asociarse a úlcus péptico, litiasis biliar, estenosis duodenal y alteraciones de la motilidad digestiva. En ausencia de litiasis, la estenosis del colédoco no suele ser causa de dolor. La pancreatitis crónica se asocia al desarrollo de cáncer de páncreas y, en este contexto, el diagnóstico de cáncer es difícil. Además, el cáncer puede ser el factor desencadenante de un brote de pancreatitis.

De forma más o menos precoz se deben realizar pruebas de imagen para identificar causas potenciales de dolor (lesiones inflamatorias, pseudoquistes, neoplasias sólidas o quísticas, hemorragia intraductal o intraquística, abscesos) y evaluar la morfología pancreática, ductal y peripancreática de cara a posibles intervenciones. Las exploraciones aconsejadas son: TC con un protocolo pancreático específico, ecoendoscopia y/o RM con contraste y con infusión de secretina. La presencia de un pseudoquiste en un paciente con pancreatitis crónica y dolor requiere una estrategia particular (fig. 37-2).

Es importante precisar los factores etiológicos que pueden tener relevancia en el paciente, ya que el tratamiento específico de alguno de ellos puede tener un impacto positivo sobre la evolución del dolor. Esto es especialmente cierto en caso de pancreatitis crónicas obstructivas y en pancreatitis autoinmunes. De entre las causas de obstrucción ductal conviene recordar toda la patología duodenal y peripapilar, los tumores papilares mucinosos



**Figura 37-2.** Aproximación a paciente con pancreatitis crónica y pseudoquiste (SQ). TC: tomografía computarizada; QD: quistoduodenomía; QG: quistogastrostomía.

intraductales, y las lesiones ductales cicatriciales (accidentales o por lesiones inflamatorias previas).

En caso de identificar una masa sospechosa en el páncreas se debe plantear una opción quirúrgica y considerar la presencia de pancreatitis autoinmune. Si no se identifican criterios de irreseccabilidad (afectación vascular, peritoneal o metástasis), una masa pancreática sospechosa de cáncer debe ser intervenida sin necesidad de confirmación histológica previa. Esta actitud está justificada para evitar la diseminación de células neoplásicas por los trayectos de punción. Hay 2 excepciones: a) la citología o la biopsia se realizan mediante ecoendoscopia a través de la pared duodenal (aunque la negatividad de la muestra para células de cáncer no excluye neoplasia), y b) existe sospecha fundada de pancreatitis autoinmune y sólo una biopsia llevará al diagnóstico.

Es evidente que con este planteamiento algunos pacientes con masas inflamatorias serán tratados con pancreatectomías a costa de mejorar la expectativa de supervivencia de los pacientes con cáncer resecable.

447

### *Tratamiento de dolor no controlado con fármacos*

Cuando no se consiga el control del dolor o cuando sea necesario administrar opiáceos mayores de forma continuada, aparte de la estrategia a seguir en caso de masa pancreática, es razonable buscar alternativas terapéuticas más agresivas (endoscópicas o quirúrgicas). En general, los tratamientos quirúrgicos son más efectivos que los endoscópicos. Sin embargo, algunas sociedades médicas recomiendan la aproximación endoscópica en primer término porque es menos invasiva, se puede repetir, puede llegar a controlar el dolor y puede ser la única opción en pacientes de alto riesgo quirúrgico. Las opciones endoscópicas se limitan a actuaciones menores (esfinterotomía) o a dilatación de estenosis, colocación de endoprótesis o extracción de cálculos. En presencia de cálculos ductales se puede realizar antes una litotricia extracorpórea. La efectividad global de estas medidas es discutida. Es evidente que muchos pacientes obtienen un beneficio inmediato, pero los resultados a largo plazo no están convenientemente estudiados.

En muchos centros se sigue considerando la pancreaticoyunostomía como modalidad quirúrgica de primera elección en pacientes con Wirsung dilatado (> 7 mm). Los tratamientos más efectivos son aquellos que realizan una resección de la cabeza pancreática y anastomosis pancreaticoyunal de un Wirsung dilatado. Si el Wirsung no está dilatado se aplican resecciones parciales de las áreas más afectadas o resecciones totales. La pancreatectomía total conlleva diabetes mellitus de difícil control. En general, los tratamientos quirúrgicos son efectivos de forma inmediata en el control del dolor (85%) pero su efectividad baja al 50% en el seguimiento a largo plazo. El pronóstico siempre es peor en alcohólicos y en fumadores.

La cirugía de la pancreatitis crónica es más compleja en presencia de hipertensión portal por trombosis de la vena esplénica o de la mesentérica superior, y se asocia a mayor incidencia de complicaciones. Si hay trombosis portal, siempre y cuando la vena mesentérica superior esté permeable, se aconseja esplenectomía.

Antes de decidir aplicar un tratamiento quirúrgico mutilante se habrá probado la administración de una dosis baja única de radioterapia con relativa buena efectividad.

Una alternativa a las aproximaciones quirúrgica y endoscópica es el bloqueo farmacológico del plexo celíaco. Se consigue mediante la inyección de bupivacaína y corticoides (triamcinolona) en el plexo celíaco al que se accede mediante ecoendoscopia y punción. También se puede intentar acceder mediante control por TC. Se consigue alivio del dolor en un 50-60% de los casos. Es una solución temporal que suele durar de 1 a 3 meses.

Como complicaciones inmediatas pueden aparecer diarrea, ortostatismo e incluso hemorragia.

### *Dolor pancreático y pseudoquiste (fig. 37-2)*

Se trata de una situación especial en la evolución de una pancreatitis crónica. Como axioma se acepta que la presencia de un pseudoquiste en un paciente con pancreatitis crónica y dolor se debe considerar como la causa del dolor, independientemente del tamaño. Puede que no sea ésta la causa primaria del dolor, sino más bien una manifestación secundaria de un proceso inflamatorio subyacente persistente, pero en la práctica esta diferenciación es sólo teórica, ya que las actuaciones terapéuticas tienden a resolver ambos problemas.

En primer lugar es necesario precisar el diagnóstico de pseudoquiste. Se debe desconfiar de formaciones quísticas pancreáticas o peripancreáticas en aquellos pacientes en los que no existe historia o signos morfológicos claros de pancreatitis crónica; los quistes presentan septos o hay una masa “inflamatoria” junto a la pared de una formación quística.

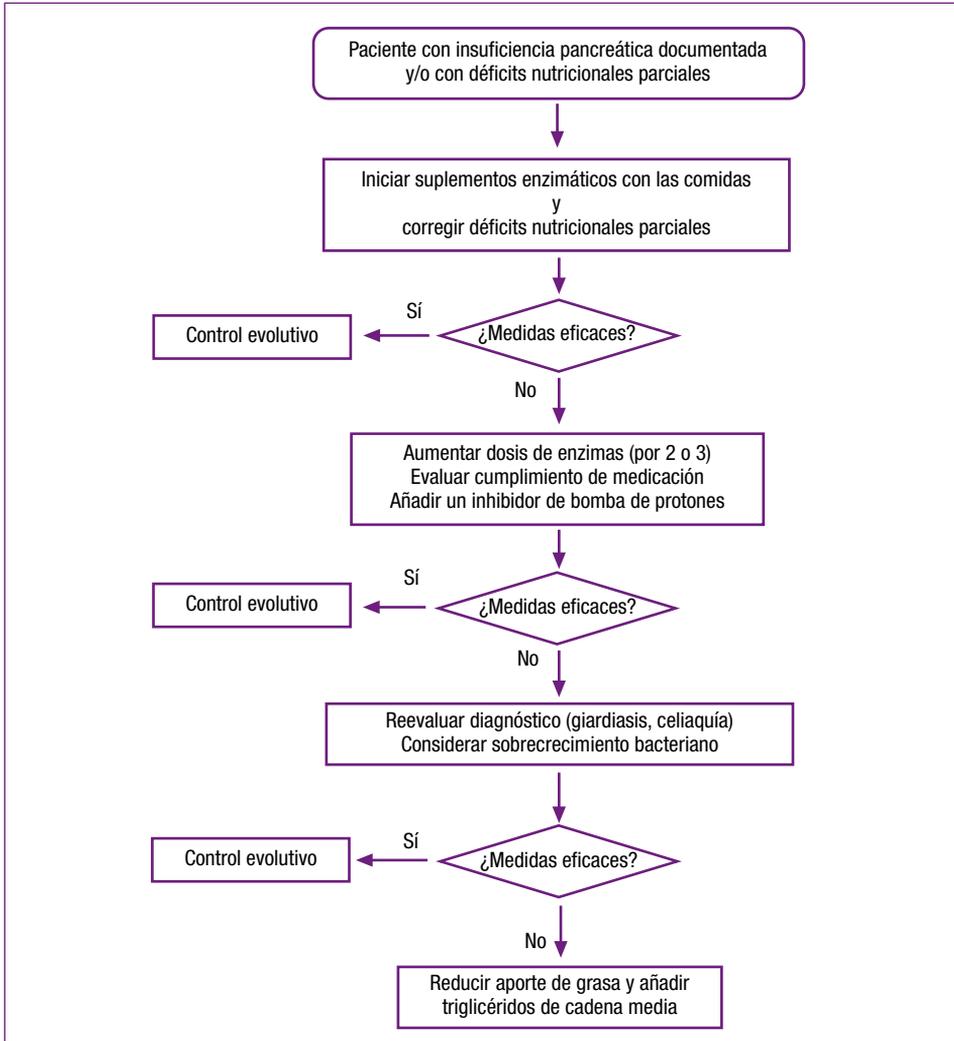
Se considera un pseudoquiste complicado el que comprime órganos adyacentes (colédoco, colon, riñón, bazo, etc.), se infecta, induce hemorragia o compromiso vascular (trombosis, pseudoaneurisma). Puede incluso inducir la formación de fístulas y llegar a una ruptura.

Un pseudoquiste infectado requiere drenaje urgente. La decisión de una aproximación percutánea inicial o una intervención quirúrgica definitiva es opcional. Se debe realizar tinción de Gram y cultivo del contenido del pseudoquiste. También hay que enviar muestras para estudio citológico y para determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA). La punción percutánea está contraindicada en presencia de ascitis o hemorragia intraquística. El drenaje percutáneo sólo resuelve el 30-40% de los pseudoquistes; pero si está infectado hay que dejar un drenaje hasta decidir un tratamiento definitivo. Si existe una vía de acceso favorable, la ecoendoscopia con punción y drenaje es una buena alternativa a la punción percutánea y evita la posible formación de fístulas externas.

Aunque no esté infectado, se deberá evaluar el pseudoquiste mediante angio-TC y/o arteriografía en busca de complicaciones vasculares y de dilataciones o estenosis ductales, ya que condicionan la decisión terapéutica. Si el pseudoquiste no está complicado se pueden adoptar varias modalidades de drenaje o incluso considerar un tiempo de seguimiento si el paciente no presenta dolor abdominal, ya que un 20-60% de pseudoquistes no complicados pueden evolucionar hacia su resolución espontánea, en especial si tienen su origen en un brote de pancreatitis aguda. Independientemente de su tamaño, si persisten o crecen se deben abordar para evitar complicaciones futuras (10-40%). Si el pseudoquiste está complicado con hemorragia o compromiso vascular se suele practicar cirugía exéretica. En otras situaciones se pueden plantear intervenciones de drenaje endoscópicas, laparoscópicas o de cirugía abierta si existe dilatación del Wirsung o comunicación con el árbol ductal. La elección de una u otra modalidad terapéutica debe ser individualizada. Si el pseudoquiste no comunica con el conducto principal puede resecarse. Siempre es razonable remitir material para citología y determinación de CEA.

### *Tratamiento de la insuficiencia exocrina (fig. 37-3)*

El tratamiento enzimático sustitutivo está claramente indicado en aquellos pacientes con esteatorrea sintomática de más de 7 g de grasa al día. También se puede plantear con concentraciones de elastasa fecal < 100 µg/g de heces. En ausencia de síntomas (pérdida de peso, dolor abdominal cólico) y con valores patológicos menores de grasa o elastasa en heces también se puede recomendar un tratamiento enzimático sustitutivo. Algunos



**Figura 37-3.** Tratamiento de insuficiencia pancreática.

pacientes muestran pruebas de función pancreática consideradas aceptables y parámetros nutricionales adecuados, pero presentan déficits parciales de elementos como ferritina, prealbúmina, calcio, magnesio, cinc, selenio, tiamina, ácido fólico y, en especial, vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) que se pueden corregir con tratamiento enzimático. No está claro que una restricción de grasa en la dieta sea beneficiosa.

En España el preparado comercial más empleado en el tratamiento de la insuficiencia exocrina es la pancreatina, en forma de minimicroesferas gastrorresistentes que contiene 10.000 UI de lipasa por cápsula (además de 8.000 UI de amilasa y 600 UI de proteasa). Los pacientes requieren de 20.000 a 40.000 UI de lipasa por comida, dependiendo de la cantidad de alimento ingerido.

La mejor forma de evaluar la eficacia del tratamiento en estos pacientes es el control del peso corporal, de los parámetros nutricionales y de los valores de vitaminas liposolubles, así como la valoración de síntomas. Si los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento se puede recomendar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y la toma de los suplementos enzimáticos distribuidos durante la ingesta. Además, debe descartarse la existencia de sobrecrecimiento bacteriano. Otra medida correctora puede ser el aumento de la dosis recomendada de enzimas y la vigilancia en el cumplimiento de la medicación.

Aparte del tratamiento enzimático se ha de considerar la administración de suplementos vitamínicos y minerales en caso de déficit demostrado. Si existe esteatorrea evidente o malnutrición se puede plantear también la administración de triglicéridos de cadena media.

450

### Tratamiento de la pancreatitis autoinmune

Es necesario estar atentos a la asociación con otras enfermedades autoinmunes y a la afectación concomitante de otros órganos como duodeno, colédoco, antro, esófago, tiroides, glándulas salivares, riñón, etc.

En esta forma especial de pancreatitis crónica la respuesta al tratamiento forma parte de los criterios diagnósticos. No obstante, para considerar si un tratamiento es efectivo o no, se debe administrar a las dosis apropiadas y durante el tiempo adecuado.

Se recomiendan dosis de prednisolona de 30-40 mg/día durante 1-2 meses reduciendo la dosis a razón de 5 mg/día cada 1-2 semanas hasta llegar a 15 mg/día. Luego conviene reducir la dosis en 2,5 mg cada 2-8 semanas. Los pacientes deben mejorar en 2-4 semanas (comprobado mediante TC y/o valores de IgG4) o el diagnóstico debe ser reevaluado. Se pueden esperar mejorías hasta del 90% en la insuficiencia pancreática exocrina y hasta del 60% en la endocrina. En aquellos pacientes (< 35%) que tienen IgG4 elevadas, el descenso de sus valores refleja bien la eficacia del tratamiento. Algunos pacientes necesitan dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día. Las recidivas son frecuentes durante el tratamiento con corticoides (20-30%) y después de éste (50-90%). La mayoría de pacientes vuelve a responder a dosis elevadas de corticoides pero, llegado el caso, se ha de buscar fármacos de mantenimiento alternativos (azatioprina o metotrexato). El 70% de los pacientes responde con 2 mg/kg/día de azatioprina.

### INDICACIONES QUIRÚRGICAS

Las intervenciones quirúrgicas se reservan para la corrección de complicaciones y para el tratamiento del dolor no controlable con fármacos o que requiere la administración de opiáceos mayores de forma continuada. Como regla general, cabe mencionar que las intervenciones quirúrgicas en estos pacientes pueden ser variadas y complejas; el campo operatorio es de acceso dificultoso; los pacientes pueden presentar comorbilidades graves; no es infrecuente que hayan sido sometidos a intervenciones previas y algunos tienen hipertensión segmentaria del territorio portal peripancreático debido a trombosis venosas. Por ello es conveniente contar con un cirujano especializado en cirugía pancreática que domine todas las opciones quirúrgicas. Las modalidades de tratamiento quirúrgico más frecuentes ya se han comentado anteriormente.

Entre las complicaciones susceptibles de abordaje quirúrgico se encuentran: el drenaje-resección de un pseudoquiste complicado; la estenosis coledocal, duodenal y colónica, y la hemorragia no controlada con arteriografía-embolización.

## TRATAMIENTO DE OTRAS COMPLICACIONES

### Diabetes mellitus

Los pacientes con pancreatitis crónica acaban por tener una reserva endocrina deficiente. Por ello, los hipoglucemiantes orales no funcionan muy bien y los pacientes tienen tendencia a la hipoglucemia por déficit concomitante de glucagón (en especial tras pancreatetectomías totales). Es prudente tolerar un cierto grado de hiperglucemia.

### Compresión de colédoco

Se recomienda efectuar cirugía derivativa (coledocoenterostomía) siempre que haya colestasis persistente o se produzcan colangitis repetidas.

### Estenosis duodenal

Gastroenterostomía: se está ensayando la colocación de prótesis autoexpandibles en el duodeno.

### Hemorragia digestiva por hipertensión portal

En caso de varices esofágicas, los pacientes pueden responder inicialmente a un programa de esclerosis o de colocación de bandas, pero a la larga suelen necesitar una solución quirúrgica. Se ha de evaluar la permeabilidad de todo el árbol portal. Si sólo existe trombosis esplénica, está recomendado realizar esplenectomía. En caso de trombosis combinadas (mesentérica y esplénica), el cirujano debe ser cuidadoso y buscar vías alternativas de drenaje del territorio portal.

## NORMAS DE PROFILAXIS, SEGUIMIENTO Y CONSEJOS GENÉTICOS

No existe ningún motivo para que no se aconseje a los pacientes que dejen de beber alcohol y de fumar. Tanto la ingesta enólica como el hábito de fumar se han visto asociados a una peor evolución de la enfermedad y a un mayor número de brotes de pancreatitis.

Diversos estudios clínicos sugieren que los antioxidantes pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la pancreatitis crónica. En 2 estudios prospectivos aleatorizados a doble ciego se ha demostrado que una combinación de antioxidantes mejora el dolor y la calidad de vida de estos pacientes. Un trabajo previo de diseño similar llegó a conclusiones parecidas en pacientes con pancreatitis recurrentes. La intención de obtener un beneficio con el uso de antioxidantes se establece a largo plazo (2,5-6 meses) y no se sospechan efectos adversos importantes.

En el seguimiento de pacientes con pancreatitis crónica es conveniente asegurar el cumplimiento de la medicación y la evitación de factores de riesgo (consumo de tabaco y alcohol), así como realizar evaluaciones periódicas de parámetros nutricionales incluyendo vitaminas liposolubles y oligoelementos. No es infrecuente identificar déficits parciales. Si son examinados mediante densitometría ósea, muchos pacientes llegan a presentar osteopenia/osteoporosis.

En pacientes con pancreatitis hereditaria o mutaciones en genes predisponentes al desarrollo de pancreatitis crónica debe realizarse estudio y consejo familiar.

Es necesario estar atentos al desarrollo de cáncer de páncreas sobre una pancreatitis crónica.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

452

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La evolución clínica de la pancreatitis crónica es mejor en pacientes que dejan el hábito etílico y/o tabáquico	1c	A
La administración de antioxidantes reduce los episodios dolorosos y mejora la calidad de vida de los pacientes con pancreatitis crónica	1b	A
La combinación de paracetamol con tramadol llega a tener una potencia analgésica semejante a la de otros potentes analgésicos y con menos efectos secundarios	1b	A
Meperidina no ofrece ventajas sobre la morfina en el tratamiento del dolor pancreático y ocasiona peores efectos secundarios	1c	A
La eficacia del bloqueo del plexo celíaco en pacientes con pancreatitis crónica y dolor no supera el 60% y las recidivas son constantes en un término de pocos meses	1c	A
El tratamiento con corticoides es efectivo en la pancreatitis autoinmune	1b	A
El estudio morfológico del páncreas y el área peripancreática puede identificar causas tratables de dolor abdominal en pacientes con sospecha de pancreatitis crónica, incluyendo cáncer de páncreas y tumores papilares intraductales mucinosos	1c	A
En pacientes con dolor abdominal y una colección pancreática de contenido líquido debe hacerse el diagnóstico diferencial entre pseudoquiste y neoplasia quística. La determinación de antígeno carcinoembrionario en el líquido del quiste ayuda al diagnóstico	1b	A
En presencia de un pseudoquiste en pacientes con dolor abdominal se recomienda que las intervenciones terapéuticas contemplen el tratamiento concomitante del pseudoquiste	3b	B
La cirugía es efectiva en el tratamiento del dolor pancreático	1b	A
En los pacientes con dolor y dilatación ductal el tratamiento quirúrgico ofrece mejores resultados que el endoscópico	1b	A
En pacientes con insuficiencia exocrina o déficits nutricionales parciales el tratamiento con enzimas pancreáticas mejora los parámetros nutricionales	1b	A
En pacientes con hemorragia digestiva por hipertensión portal se aconseja esplenectomía siempre y cuando no exista trombosis en el territorio mesentérico-portal	1c	A

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Andersen DK, Frey CF. The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2010;251:18-32.
- Bachmann K, Kutup A, Mann O, Yekebas E, Izbicki JR. Surgical treatment in chronic pancreatitis timing and type of procedure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:299-310.

- Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;136:149-159.e2.
- Büchler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterology*. 2009; 9:93.
- Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:1251-61.
- Chauhan S, Forsmark CE. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:323-35.
- Farkas G, Leindler L, Daróczy M, Farkas G Jr. Ten-Year Experience With Duodenum and Organ-Preserving Pancreatic Head Resection (Büchler-Farkas Modification) in the Surgical Treatment of Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2010 Apr 30. [Epub ahead of print].
- Kaufman M, Singh G, Das S, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:127-34.
- Krasinskas AM, Raina A, Khalid A, Tublin M, Yadav D. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:239-57, vii.
- Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:614-21.
- Lieb JG, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:706-19.
- Moon SH, Kim MH, Park DH, et al. Modified fully covered self-expandable metal stents with antimigration features for benign pancreatic-duct strictures in advanced chronic pancreatitis, with a focus on the safety profile and reducing migration. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:86-91.
- Pitman MB, Lewandowski K, Shen J, Sahani D, Brugge W, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cysts: preoperative diagnosis and clinical management. *Cancer Cytopathol*. 2010;118:1-13.
- Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010;45:584-91.
- Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:337-47.
- Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. Pancrelipase Delayed-Release Capsules (CREON) for Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery: A Double-Blind Randomized Trial. *Am J Gastroenterol*. 2010 May 25. [Epub ahead of print].
- Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:131-45.

### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Se desconoce con precisión el peso específico independiente que el abuso de alcohol tiene sobre el desarrollo de pancreatitis crónica.
- Hay factores individuales todavía no identificados que favorecen la aparición de la enfermedad.
- No existen parámetros suficientemente sensibles que faciliten el diagnóstico de pancreatitis crónica en estadios iniciales o en presencia de afectación glandular leve.
- Todavía no está bien definido el diagnóstico de pancreatitis autoinmune en nuestro medio ni su tratamiento óptimo a largo plazo.
- La identificación de cáncer de páncreas en un paciente con pancreatitis crónica representa un reto diagnóstico ante la falta de métodos de cribado fiables.





# Tumores biliopancreáticos

A. Ginès Gibert y J. Maurel Santasusana

## ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS

455

### Introducción

El adenocarcinoma de páncreas (CP) es el tumor más frecuente que asienta en esta glándula. A pesar de los avances de la medicina actual, su pronóstico sigue siendo sombrío debido principalmente al diagnóstico tardío, que hace que sólo entre el 10 y el 25% de estos tumores sean subsidiarios de tratamiento quirúrgico y que la tasa de supervivencia a los 5 años sea inferior al 10%. Según un estudio realizado en 2008, su coeficiente muerte/incidencia se acerca al 0,98, y se considera la cuarta causa de muerte relacionada con el cáncer y la segunda de cáncer digestivo.

### Manifestaciones clínicas

El carácter inespecífico de muchos de los síntomas del CP es la causa de su diagnóstico tardío y, por tanto, de su mal pronóstico.

El dolor abdominal en epigastrio, que típicamente se irradia en cinturón o hacia la espalda y mejora en sedestación con el tronco hacia delante, es el síntoma más prevalente. Con frecuencia inicialmente no se trata de un dolor muy intenso, por lo que pueden transcurrir semanas o meses antes de que se realicen exploraciones diagnósticas.

La pérdida de peso es otro síntoma frecuente, especialmente en los tumores de cuerpo y cola de páncreas, que pueden deberse en parte a la presencia de malabsorción subclínica.

La ictericia es el síntoma más frecuente de los tumores situados en la cabeza del páncreas, y se debe a la obstrucción del colédoco a su paso por dicha zona. Típicamente se trata de una ictericia indolora, lo que ayuda a diferenciarla clínicamente de la ictericia por coledocolitiasis.

Finalmente, un 15-20% de pacientes comienza con una diabetes mellitus y hasta un 80% llega a desarrollarla a lo largo de la enfermedad. En ocasiones, el antecedente de una o varias pancreatitis debe poner sobre la pista del diagnóstico.

### Diagnóstico

#### *Marcadores tumorales*

El CA 19.9 es el mejor marcador de CP (sensibilidad y especificidad alrededor del 80%), aunque no sirve para el diagnóstico precoz. Este marcador es útil para el seguimiento de los pacientes puesto que se eleva cuando existe recidiva. Sin embargo, el CA 19.9 puede

hallarse falsamente elevado en pacientes con ictericia obstructiva o colangitis. La mutación del gen *K-ras* es una anomalía genética presente en más del 70% de pacientes con CP. Aunque puede determinarse a partir de punción-aspiración, en jugo duodenal o pancreático, heces, e incluso en sangre periférica, no suele practicarse rutinariamente en estos pacientes.

### Técnicas de imagen

El diagnóstico de CP se hace por técnicas de imagen. Clásicamente, la ecografía abdominal no permitía ver el páncreas por la interposición del gas del tubo digestivo, pero los aparatos actuales son capaces de visualizar la glándula pancreática, al menos parcialmente, en muchos casos. Así, la sensibilidad y especificidad de esta técnica para el diagnóstico es del 76 y el 75% respectivamente. Algunos signos indirectos explorados típicamente mediante ecografía, como la dilatación de la vía biliar y/o del conducto de Wirsung en tumores de cabeza de páncreas, pueden establecer la sospecha diagnóstica. Por su inocuidad y bajo coste, suele ser la primera técnica que se realiza ante los síntomas que presentan estos pacientes.

456

La tomografía computarizada helicoidal (TCH) es la técnica más utilizada en el diagnóstico y estadificación del CP. La sensibilidad publicada en diferentes series oscila entre el 76 y el 98%. La tomografía computarizada multicorte (TCMC), supone una mejora sustancial en la calidad de la imagen y ofrece múltiples ventajas en el estudio de la patología pancreática, aunque su sensibilidad disminuye significativamente cuando se analizan tumores menores de 2 cm.

La ultrasonografía endoscópica (USE) proporciona una imagen de alta resolución por la proximidad del transductor a la glándula pancreática, por lo que permite detectar lesiones de muy pequeño tamaño (hasta de 2-3 mm). Esta técnica ha demostrado un alto valor predictivo negativo, de forma que si no detecta masa en el páncreas el diagnóstico queda prácticamente descartado. De todas formas, la ventaja más importante de la USE es la posibilidad de realizar punción-aspiración con aguja fina (USE-PAAF) guiada en tiempo real, es decir, visualizando la aguja por ecografía durante todo el procedimiento. Tanto la sensibilidad como la especificidad de esta técnica para esta indicación son muy altas (> 95%). No obstante, existen algunas limitaciones como el hecho de no estar disponible en todos los centros; su carácter discretamente invasivo que requiere sedación y monitorización del paciente; el elevado coste y el ser dependiente del operador. Las complicaciones son infrecuentes (1-2%) pero potencialmente graves, como la perforación duodenal y la pancreatitis aguda.

En la actualidad hay consenso en el hecho de que la colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) sólo se debe efectuar con intención terapéutica (colocación de prótesis) en estos pacientes.

### Confirmación citológica

En la actualidad la confirmación citológica de CP es indispensable en todos los casos de tumor irreseccable (en los que, por tanto, la pieza quirúrgica no estará disponible) antes de iniciar cualquier tratamiento con radioterapia (RT) o quimioterapia (QT). Cuando se trata de un tumor reseccable, la necesidad de disponer de confirmación citológica antes de la cirugía es un tema controvertido. La presencia de lesiones focales del páncreas, subsidiarias de tratamiento médico (linfoma, metástasis, pancreatitis autoinmune) y con aspecto morfológico similar al CP, es una razón indiscutible a favor de la confirmación citológica rutinaria en las lesiones focales del páncreas antes de efectuar cualquier tratamiento quirúrgico. La elección

de una u otra técnica depende de la disponibilidad y experiencia de cada centro. De todas formas, en la actualidad la técnica más rentable y segura para el paciente es la USE-PAAF.

### Diagnóstico de extensión

Al igual que en todas las neoplasias digestivas, el estudio de extensión a distancia (básicamente para metástasis hepáticas) suele llevarse a cabo mediante TCH. La detección de carcinomatosis peritoneal continúa siendo una limitación importante para la estadificación tumoral que no ha mejorado significativamente con la TCH. Hasta un 5-7% de los pacientes con tumores potencialmente resecables mediante tomografía computarizada (TC) presentan invasión peritoneal en la cirugía. En estos casos, la laparoscopia continúa siendo crucial para el diagnóstico de extensión aunque no se aconseja su realización de forma rutinaria.

El estudio de extensión locorregional es crucial en el CP, puesto que determina si el tumor es o no resecable, y la cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo de esta enfermedad. El problema más importante en el momento actual es que no hay consenso acerca de los criterios radiológicos de invasión vascular por TC. Algunos autores consideran que el contacto entre el vaso y el tumor > 50% es sinónimo de infiltración vascular; mientras que si el contacto es inferior, puede haber o no infiltración pero no debe contraindicarse la cirugía. Otros autores consideran que los criterios anteriores sobrestiman la infiltración vascular arterial y proponen otros, como la presencia de irregularidades en la pared de la arteria o la disminución focal de su calibre en el área en contacto con el tumor. Estudios recientes demuestran que la TCMC es superior a la TCH en la evaluación de la resecabilidad tumoral, con unos valores de sensibilidad y especificidad del 90-100% y el 94-99%, respectivamente; un valor predictivo positivo para resecabilidad tumoral del 91-98% y un valor predictivo negativo para detectar la invasión vascular del 99%. Esta mayor precisión se debe a la mayor resolución espacial y temporal de la TCMC respecto a la TCH, y a la capacidad de realizar reconstrucciones multiplanares de alta calidad que, valoradas conjuntamente con las imágenes axiales, permiten una mayor precisión tanto para detectar metástasis a distancia como para evaluar la presencia de invasión vascular y determinar la extensión de la infiltración. La TCMC se considera actualmente la técnica de elección para la estadificación del CP.

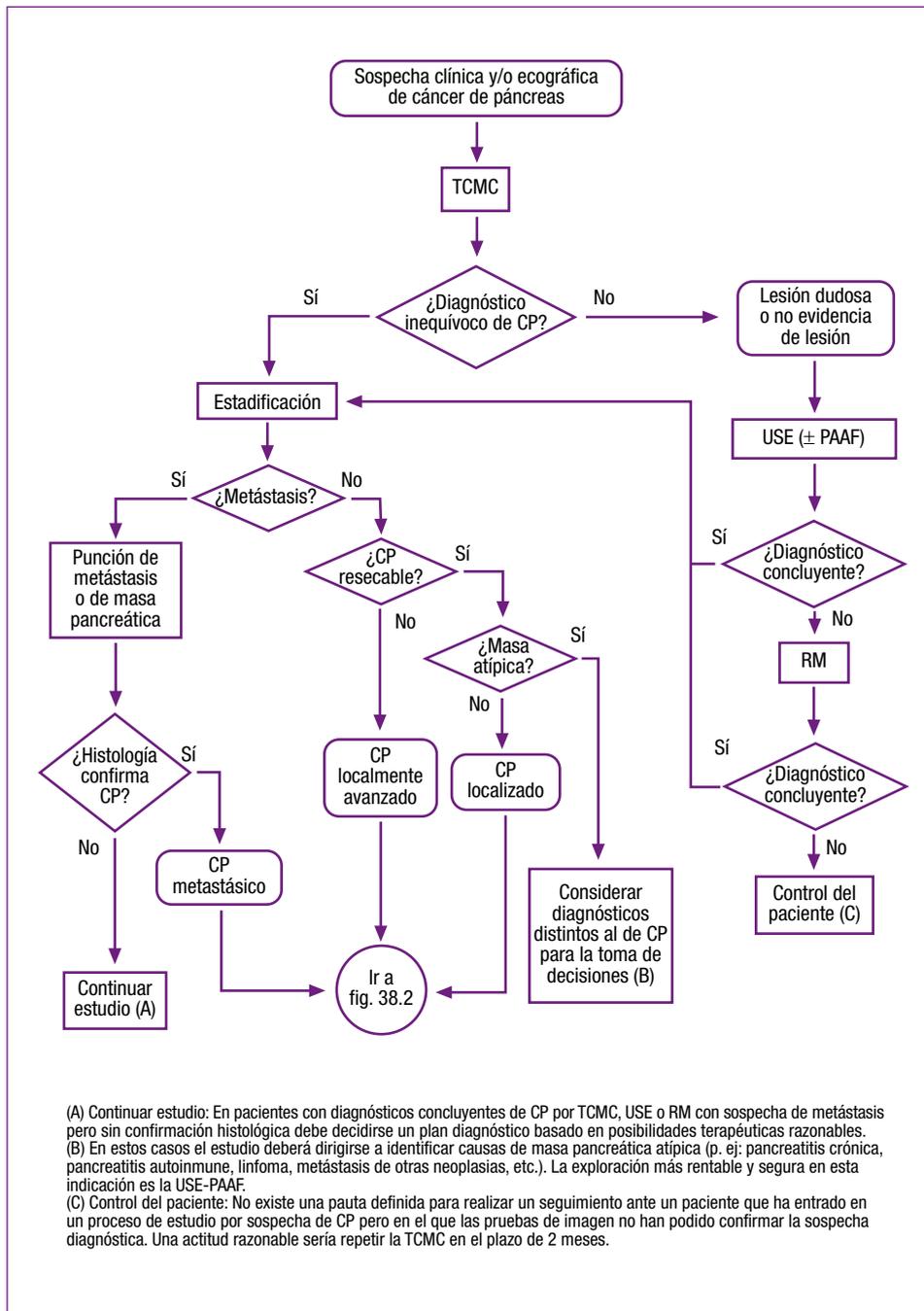
En cuanto a la rentabilidad de la USE en el diagnóstico de invasión vascular, en un metaanálisis reciente de 29 estudios prospectivos con invasión vascular confirmada por cirugía o angiografía que incluyen a 1.308 pacientes, la sensibilidad de la USE fue del 73% y la especificidad de 90%; lo que indica que la USE es mejor para excluir invasión vascular que para identificarla. En consecuencia, su rentabilidad en esta indicación es más baja de lo que se había sugerido en estudios previos. En la actualidad, la combinación de TCH y USE parece ser la mejor estrategia para la estadificación local del tumor.

En cuanto a la resonancia magnética (RM), se recomienda en los casos en que no puede llevarse a cabo la TCMC con contraste yodado o en situaciones en que la TCMC y/o la USE ofrecen resultados no concluyentes: como en la caracterización de lesiones focales hepáticas. La tomografía por emisión de positrones no ha demostrado utilidad añadida en la estadificación de este tumor.

La figura 38-1 muestra el algoritmo de diagnóstico y diagnóstico de extensión que resume lo anteriormente expuesto.

### Grupos de riesgo y prevención

Se han descrito factores de riesgo ambiental y genético, siendo estos últimos los más importantes. Entre los factores ambientales que predisponen al CP cabe mencionar la edad



**Figura 38-1.** Algoritmo de diagnóstico y diagnóstico de extensión del cáncer de páncreas (CP). TCMC: tomografía computarizada multicorte; USE: ultrasonografía endoscópica; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; RM: resonancia magnética nuclear. Reproducción autorizada por Elsevier (Navarro et al. 2010. Recomendaciones para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de páncreas. Parte I. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:643-55).

avanzada, el sexo masculino, la raza negra, la ascendencia judía y el hábito tabáquico. Algunos síndromes hereditarios reconocidos se asocian a CP. Estos síndromes incluyen la pancreatitis hereditaria, el cáncer de mama hereditario (genes *BRCA1* y *BRCA2*), un subgrupo de pacientes con síndrome del melanoma familiar atípico con molas múltiples y mutación germinal p16 y la poliposis de Peutz-Jeghers. Por otra parte, se sabe que aproximadamente el 10% de los pacientes con CP tienen uno o más familiares de primer o segundo grado que han padecido esta enfermedad. Los estudios en familias con esta predisposición, en las que se habían dado múltiples casos de la enfermedad, han identificado de manera uniforme una transmisión autosómica dominante. Se considera que el riesgo es moderado (5-10 veces) cuando hay 2 familiares de primer grado afectados, mientras que se considera alto (> 10 veces) cuando existen 3 o más familiares de primero, segundo o tercer grado afectados. En este último grupo se aconseja efectuar cribado de cáncer precoz o lesiones precursoras. Aunque no hay evidencia definitiva, la técnica que parece más eficaz para el cribado es la USE y debería iniciarse entre los 45 y 50 años o 15 años antes de la edad del familiar afectado más joven, con periodicidad no bien establecida.

459

### Tratamiento (fig. 38-2)

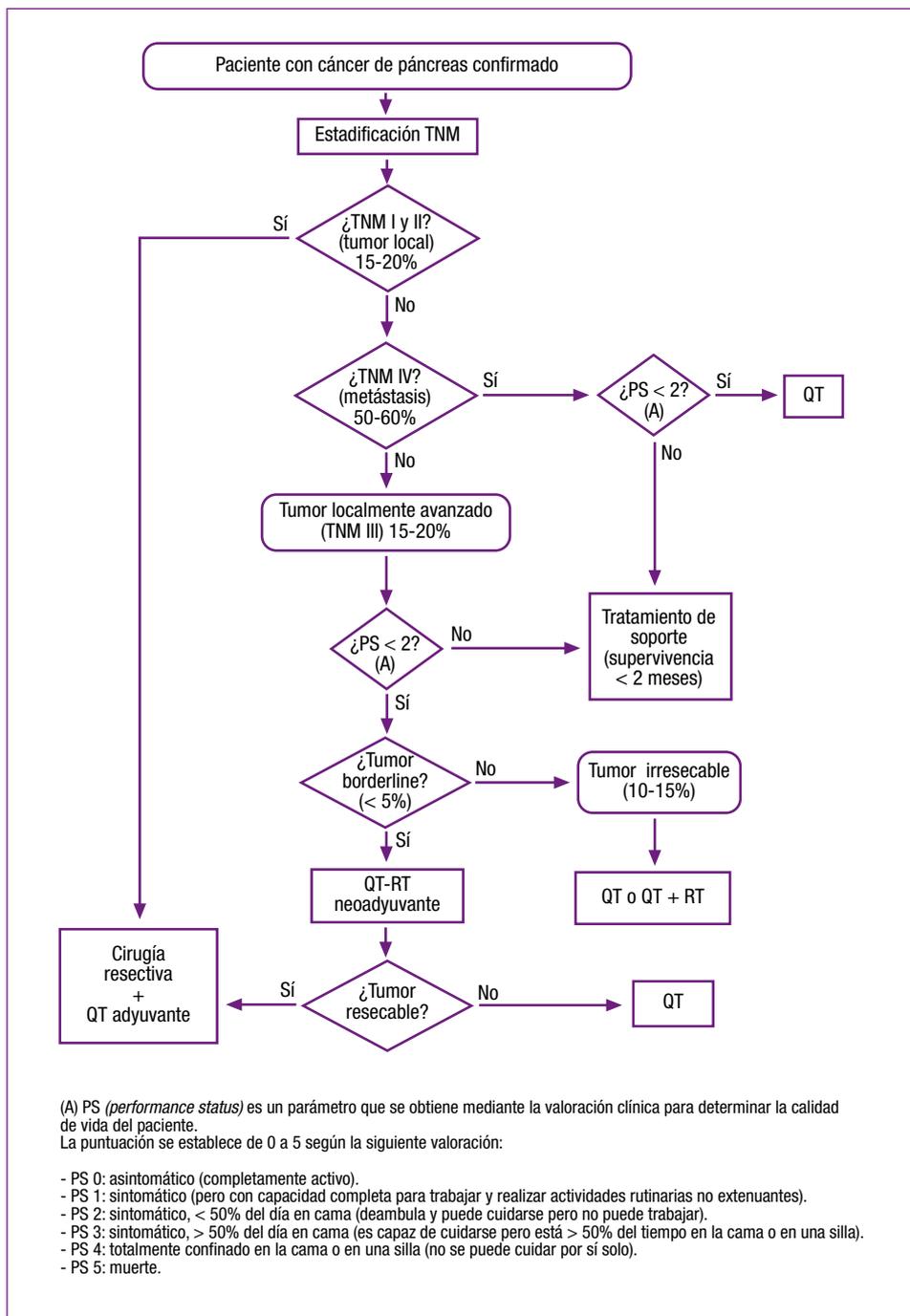
El tratamiento del CP está claramente diferenciado según el estadio en que se encuentre la enfermedad, ya sea un tumor resecable, localmente avanzado o metastásico.

#### Tumor resecable

Sólo un 10-20% de los pacientes con tumor localizado en la cabeza pancreática tienen enfermedad resecable. La base del tratamiento del CP localizado es la cirugía. La supervivencia a los 5 años es de entre el 15 y el 20%.

Actualmente, debido a las continuas mejoras en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados perioperatorios, las resecciones pancreáticas son procedimientos seguros que presentan una mortalidad baja (< 5%) y una morbilidad aceptable (30-40%). Existe una estrecha correlación entre el volumen de pacientes (por centro y por cirujano) y los resultados de la cirugía, tanto en términos de morbimortalidad postoperatoria como de supervivencia a largo plazo. Por tanto, para conseguir unos estándares de calidad, parece claro que es necesario llevar a cabo dichos procedimientos en centros de referencia. El tratamiento estándar actual del CP localizado en la cabeza es la duodenopancreatectomía cefálica (DPC) que consiste en la resección de la cabeza pancreática y el duodeno junto con una gastrectomía distal, colecistectomía, resección de la vía biliar principal hasta por encima del cístico, yeyuno proximal y resección en bloque de los ganglios regionales. Por otro lado, la duodenopancreatectomía total (DPT) implica además la exéresis de todo el páncreas, con o sin esplenectomía, y de los ganglios regionales de la arteria esplénica y del hilio esplénico. La DPT debe considerarse sólo en casos de sospecha preoperatoria de multicentricidad del cáncer; cuando el margen de resección pancreática en el transcurso de una DPC es positivo; cuando el tumor está localizado en el cuello del páncreas, y en casos de páncreas muy friable (difícilmente manejable y con altas posibilidades de fistula pancreática) o de páncreas atrófico con diabetes ya establecida.

La linfadenectomía estándar incluye los ganglios pancreatoduodenales anteriores y posteriores, pilóricos, de la vía biliar, y los suprapancreáticos e infrapancreáticos (N1) y debe ser el procedimiento de elección como tratamiento quirúrgico del CP. Actualmente en centros especializados en cirugía pancreática la resección vascular venosa, con o sin utilización de injertos, no añade una mayor morbilidad, ni mortalidad, ni se asocia a una peor superviven-



**Figura 38-2.** Diagrama del algoritmo de tratamiento del cáncer de páncreas. QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

Reproducción autorizada por Elsevier (Navarro et al, 2010. Recomendaciones para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de páncreas. Parte I. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:692-702).

cia. De hecho, en los centros de alto volumen de pancreatectomías, la resección vascular es necesaria hasta en el 20% de las DPC. Para ello es imprescindible una adecuada selección de pacientes basada fundamentalmente en las imágenes de calidad de la TC.

La tasa de recidiva posquirúrgica es muy alta y puede llegar al 80% a los 5 años. El 80% de las recidivas acontece en los primeros 2 años tras la resección quirúrgica. La QT adyuvante en CP con 5-fluorouracilo (5-FU)/leucovorina y con gemcitabina, han demostrado un beneficio significativo frente a control. Para mejorar los resultados de la cirugía se han propuesto también nuevas estrategias entre las que figura el tratamiento neoadyuvante con QT-RT. No se dispone de los resultados de ningún ensayo aleatorizado que haya comparado la administración de tratamiento neoadyuvante frente a la cirugía seguida o no de tratamiento adyuvante.

### Tumor localmente avanzado

El 10-15% de los pacientes con CP son diagnosticados en estadio localmente avanzado, definido por la invasión del eje celíaco o una infiltración mayor de 180° de la arteria mesentérica superior (AMS). La supervivencia mediana de estos pacientes es de 10-12 meses. El tratamiento estándar son las combinaciones de gemcitabina o 5-FU con RT concomitante. Menos del 5% de los pacientes son posteriormente candidatos a cirugía de rescate. Dado el pobre pronóstico de estos pacientes y los resultados modestos con los tratamientos disponibles, es recomendable su inclusión en ensayos clínicos de nuevas estrategias de tratamiento.

Recientemente se ha identificado un subgrupo de pacientes dentro de los CP considerados clásicamente como irreseccables, denominados *borderline* o en el límite de la resección. Este subgrupo supone menos del 5% de todos los CP. Se trata de pacientes en los que el tumor engloba un segmento corto de la arteria hepática sin que se extienda al tronco celíaco; contacta con la AMS afectando a menos de 180° de la circunferencia, u ocluye el tronco venoso mesentericoportal, siendo posible la realización de una derivación o injerto vascular. Aunque la experiencia es muy limitada, los escasos estudios efectuados recomiendan llevar a cabo tratamiento neoadyuvante con QT-RT, ya que ha permitido realizar resecciones R0 en el 35-40% de los casos.

### Enfermedad metastásica

El 70-75% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. En estos casos es fundamental recoger en la anamnesis de los pacientes los requerimientos analgésicos y evaluar el dolor mediante escalas analógicas. También se debe conocer si se ha producido pérdida de peso y diferenciar a los pacientes que presentan una pérdida de peso superior o inferior al 10%.

La capacidad funcional del sujeto o *performance status* (PS) de la Eastern Cooperative Oncology Group (PS 0 frente a PS 1 y PS 2) y el estadio (localmente avanzado frente a metastásico) son los 2 factores que influyen en la supervivencia de los pacientes. Burris et al publicaron un estudio que permitió establecer gemcitabina como el tratamiento estándar en el CP metastásico. El 23% de los pacientes tratados con gemcitabina alcanzaron un beneficio clínico, mientras que en el grupo tratado con 5-FU fueron sólo el 4,8% ( $p = 0,002$ ). La mediana de tiempo hasta la progresión, y la supervivencia global fueron estadísticamente superiores en el grupo tratado con gemcitabina (9 semanas frente a 4 semanas,  $p = 0,0002$ ; y 5,65 meses frente a 4,41 meses,  $p = 0,002$ ). Ambos tratamientos fueron bien tolerados.

En los últimos años se han evaluado múltiples pautas de combinación de gemcitabina con fármacos citotóxicos. Sin embargo, ninguna pauta de tratamiento con fármacos asociados a gemcitabina con derivados del platino, 5-FU, capecitabina, pemetrexed, o inhibidores de topoisomerasa, ha demostrado eficacia en CP frente a gemcitabina en monoterapia. El avance en el conocimiento de las alteraciones moleculares ha permitido desarrollar múltiples agentes dirigidos a vías moleculares alteradas en CP. Hasta la fecha los fármacos testados, inhibidores del sistema renina-angiotensina (tifartinib), inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (cetuximab) e inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab y axitinib) no han incrementado la supervivencia de forma significativa. El único fármaco aprobado por la FDA es erlotinib (inhibidor de la tirosinasa del EGFR). La supervivencia mediana fue de 6,2 meses con erlotinib y gemcitabina frente a 5,9 meses con gemcitabina (*hazard ratio*: 0,82 (intervalo de confianza del 95%: 0,69-0,99)).

462

Entre un 15 y un 20% de pacientes con tumores localmente avanzados o metastásicos son candidatos únicamente a tratamiento de soporte por deterioro del estado general (PS > 2) o edad avanzada y criterios de fragilidad, con una mediana de supervivencia inferior a 2 meses. Estas medidas de soporte deben realizarse también en los pacientes candidatos a tratamiento activo con QT. El CP se asocia con frecuencia a intenso dolor que requiere el uso de diferentes tipos de analgésicos: paracetamol, AINE y opiáceos. En ocasiones, el control del dolor no es satisfactorio, ya sea por efecto insuficiente, intolerancia o presencia de efectos secundarios provocados por dichos fármacos. En estos casos, la neurólisis del plexo celíaco y la esplenicectomía transtorácica pueden plantearse como alternativas.

En general, el seguimiento de los pacientes se lleva a cabo mediante TC y CA 19.9.

El tratamiento de la ictericia y sus complicaciones, tanto en tumores irresecables como en resecables cuando la cirugía se demora, es la colocación de una prótesis biliar por CPRE o por vía transhepática.

## TUMORES DEL ÁRBOL BILIAR

En esta denominación se incluyen el carcinoma de las vías biliares o colangiocarcinoma (que si asienta en la bifurcación de los 2 conductos hepáticos, se denomina tumor de Klatskin), el carcinoma de vesícula biliar y el ampuloma (o tumor de la papila de Vater).

Las manifestaciones clínicas de estos tumores son similares (ictericia, dolor abdominal, pérdida de peso), así como las técnicas de imagen que se emplean para su diagnóstico y estadificación: ecografía abdominal, TC, ecoendoscopia, colangio-RM. Al igual que en el CP, el papel de la CPRE es únicamente terapéutico.

El tratamiento de elección de estos tumores es siempre quirúrgico aunque por desgracia, en los tumores del hilio hepático y en los de vesícula biliar avanzados, la invasión del lecho hepático es frecuente y el tumor irresecable, lo que les confiere un pronóstico muy malo.

Los ampulomas, tienen mejor pronóstico puesto que suelen detectarse en fases más precoces debido a que su localización suele provocar ictericia temprana. El tratamiento es la DPC aunque en algunos casos muy bien seleccionados (tumores pequeños, no infiltrantes) la ampulectomía endoscópica puede ser curativa.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
<b>Diagnóstico</b>		
La tomografía computarizada multicorte es la técnica diagnóstica inicial de elección en pacientes con sospecha clínica y/o ecográfica del adenocarcinoma de páncreas	2b	B
La tomografía computarizada multicorte es la técnica de primera elección para su estadificación	3	B
La ultrasonografía endoscópica es la técnica con mayor valor predictivo negativo para la detección del cáncer de páncreas. Permite, además, la obtención de material para el diagnóstico anatomopatológico	2a	B
La ultrasonografía endoscópica es una técnica útil en la estadificación local del cáncer de páncreas. Su especificidad para definir la invasión vascular es alta	2b	B
La combinación de tomografía computarizada helicoidal y ultrasonografía endoscópica parece ser la mejor estrategia para la estadificación local del tumor	2b	B
La resonancia magnética se recomienda en casos en los que no puede realizarse tomografía computarizada multicorte con contraste yodado o en casos en los que la tomografía computarizada multicorte y/o la ultrasonografía endoscópica ofrecen resultados no concluyentes	2b	B
La tomografía por emisión de positrones no ha demostrado utilidad añadida en la estadificación del adenocarcinoma de páncreas	3	B
<b>Confirmación citológica</b>		
La confirmación citohistológica es requerida en todo paciente con enfermedad no operable o irreseccable en el que se plantee tratamiento activo	1C	A
En pacientes con masa pancreática reseccable debe plantearse la confirmación anatomopatológica cuando la clínica, la analítica y/o las pruebas de imagen sean atípicas para cáncer de páncreas con el fin de descartar otras patologías	4	C
Para obtener muestras para el diagnóstico la técnica de elección es la punción-aspiración con aguja fina de la lesión pancreática	3	
<b>Grupos de riesgo y prevención</b>		
Existen grupos de riesgo bien identificados que pueden desarrollar cáncer de páncreas	1a	A
Los grupos en los que se aconseja el cribado para identificar cáncer de páncreas en fase precoz son aquellos con riesgo de desarrollo de neoplasia > 10 veces, en los cuales existe una base genética	3	B
El inicio del cribado debe indicarse a los 45 años o 15 años antes de la edad del caso más joven aparecido en la familia	4	C
La técnica más apropiada es la ultrasonografía endoscópica realizada cada 1-3 años	5	D

**Tratamiento**

La evaluación y la cirugía con intención curativa de los pacientes con cáncer de páncreas se debería llevar a cabo en centros especializados de referencia con un mínimo de 20 casos/año	3	B
Las 2 operaciones que se realizan habitualmente son la duodenopancreatectomía céfalica clásica y la duodenopancreatectomía céfalica con preservación pilórica. No existe superioridad de una respecto a la otra ni en términos oncológicos ni desde el punto de vista funcional	1a	A
La linfadenectomía estándar asociada a la duodenopancreatectomía céfalica con o sin preservación pilórica, debe ser la técnica de elección para el tratamiento del cáncer de páncreas, ya que la linfadenectomía extendida no ofrece beneficio en la supervivencia y puede aumentar la morbilidad quirúrgica	1a	A
La infiltración o la oclusión del tronco venoso mesentericoportal no supone una contraindicación para la resección con intención curativa del cáncer de páncreas, ya que los resultados postoperatorios y la supervivencia son similares a los casos sin afectación vascular venosa. Sin embargo, la infiltración arterial del tronco celíaco o de la arteria mesentérica superior sí se considera un criterio de irreseccabilidad del tumor	3	B
Se recomienda administrar quimioterapia adyuvante en el cáncer de páncreas	1a	A
La quimioterapia-radioterapia puede ser una alternativa terapéutica como tratamiento adyuvante, especialmente en resecciones R1	2a	B
En el cáncer de páncreas reseccable no se puede recomendar actualmente la administración de tratamiento neoadyuvante fuera de ensayos clínicos	2b	B
El uso de poli-quimioterapia no mejora la supervivencia de los pacientes frente a gemcitabina	1a	A

464

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Birkmeyer J, Stukel T, Siewers A, Goodney P, Wennberg D, Lucas L. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2003;349:2117-27.
- Burriss HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:2403-13.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1960-6.
- Navarro S, Vaquero E, Maurel J, et al; en representación del Grupo Español de Consenso en Cáncer de Páncreas, Club Español Biliopancreático (CEBP), Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo (GEMCAD), Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen del Abdomen (SEDIA), Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). Recomendaciones para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de páncreas (Parte I). Conferencia de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:643-55.
- Navarro S, Vaquero E, Maurel J, et al; en representación del Grupo Español de Consenso en Cáncer de Páncreas, Club Español Biliopancreático (CEBP), Grupo Español Multidisciplinar de Cáncer Digestivo (GEMCAD), Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen del Abdomen (SEDIA), Sociedad

- Española de Endoscopia Digestiva (SEED) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). Recomendaciones para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de páncreas (Parte II). Conferencia de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:692-702.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-10.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:267-77.
- Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1035-46.

**PUNTOS DE INCERTIDUMBRE**

- Es necesario evaluar nuevas estrategias terapéuticas en pacientes quirúrgicos, como el tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia.
- En enfermedad metastásica, debería plantearse la selección de pacientes en función de los biomarcadores y la adecuación del tratamiento citostático a ellos.



Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas



# Sección V

## Endoscopia terapéutica





# Preparación de la endoscopia, prevención y tratamiento de las complicaciones

M.A. Simón Marco y J.D. Morillas Sainz

469

## INTRODUCCIÓN

La endoscopia digestiva se ha convertido en una prueba diagnóstica de primera línea y se ha consolidado como un tratamiento eficaz en numerosas enfermedades digestivas: hemorragia digestiva alta por lesiones pépticas, estenosis del tubo digestivo, extracción de cálculos en colédoco, tratamiento paliativo de tumores digestivos, etc. Sin embargo, no está exenta de complicaciones. Para minimizarlas es necesario realizar los procedimientos con una buena preparación del paciente y con indicaciones correctas.

## VALORACIÓN PREVIA

Antes de la exploración el médico endoscopista debe reevaluar el caso en lo referente a la indicación, comprobar que no existan contraindicaciones y que el paciente haya recibido la información precisa y firmado el consentimiento.

La explicación de la exploración con los beneficios y riesgos es fundamental para contribuir a su éxito. El documento de consentimiento informado debe ajustarse a las normas legales y éticas de cada hospital y del país. En él debe constar de forma expresa: una breve explicación de la exploración, riesgos generales y personales de la exploración y alternativas a la exploración que se va a realizar. La Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) ha elaborado unos modelos de consentimiento informado para ser utilizados en la práctica diaria.

La realización de determinadas pruebas previas a la endoscopia como estudio de coagulación, radiología de tórax, electrocardiograma, hemograma o pruebas bioquímicas no son estrictamente necesarias en población sana dada la baja prevalencia de alteraciones, aunque se suelen solicitar para una mayor seguridad. Sin embargo, se deben solicitar en función de la historia clínica y la exploración física del paciente. Así el estudio de coagulación y el hemograma son necesarios cuando se vaya a realizar cualquier procedimiento de terapéutica endoscópica o cuando existe hemorragia activa, antecedentes de episodios hemorrágicos, toma de fármacos anticoagulantes o antibióticos de forma prolongada, obstrucción biliar, historia de sangrado anormal, enfermedad hepática, malabsorción intestinal o enfermedades asociadas a coagulopatías, por ejemplo leucemia.

## PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN ENDOSCOPIA DIGESTIVA (tabla 39-1)

Durante los procedimientos endoscópicos puede existir translocación bacteriana de la flora microbiana endógena hacia el torrente sanguíneo debido al daño de la mucosa durante el procedimiento, pudiendo producir infección a distancia como la endocarditis bacteriana o infecciones a nivel local, como la colangitis. Pero la incidencia de bacteriemia tras una endoscopia digestiva es muy inferior a la que se produce en situaciones cotidianas como el cepillado de dientes. Aunque la profilaxis antibiótica en endoscopia digestiva se utiliza con mucha frecuencia, la evidencia científica no siempre la avala.

Recientemente se han modificado de forma sustancial las actitudes de profilaxis de la endocarditis bacteriana basándose en el escaso riesgo existente tras los procedimientos endoscópicos. De forma generalizada no se recomienda administrar antibiótico profiláctico, independientemente del tipo de exploración endoscópica, para evitar la endocarditis bacte-

470

Tabla 39-1 Profilaxis antibiótica

Tipo de paciente	Procedimiento	Recomendación
Cualquier patología cardíaca	Cualquier procedimiento	No recomendado
Alto riesgo de endocarditis bacteriana – Válvulas protésicas – Historia de endocarditis – <i>Shunt</i> pulmonar – Prótesis vasculares < 1 año – Enfermedades congénitas cianóticas – Trasplante cardíaco con enfermedad valvular	Infección activa por enterococo (colangitis) y CPRE	Recomendado
Obstrucción vía biliar no drenada	CPRE	Recomendado
Seudoquistes pancreáticos	CPRE USE-PAAF	Recomendado
Lesiones sólidas tracto GI superior	USE-PAAF	No recomendado
Lesiones sólidas tracto GI inferior	USE-PAAF	No hay datos
Lesiones quísticas en aparato digestivo y mediastino	USE-PAAF	Recomendado
Cirrosis y HDA	Todos procedimientos y todos pacientes	Recomendado, desde ingreso
Pacientes inmunosuprimidos	Dilatación endoscópica, esclerosis de varices EDA, colonoscopia con o sin biopsia, polipectomía, ligadura de varices	Sin datos No recomendado
Todos los pacientes	GEP	Recomendado
Prótesis vasculares y dispositivos no valvulares cardiovasculares	Cualquier procedimiento	No recomendado
Prótesis articulares	Cualquier procedimiento	No recomendado

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; USE: ultrasonografía endoscópica; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; GI: gastrointestinal; HDA: hemorragia digestiva alta; EDA: endoscopia digestiva alta; GEP: gastrostomía endoscópica percutánea.

riana, ya que los casos son anecdóticos y no hay datos que apoyen un nexo de unión entre el procedimiento endoscópico y la endocarditis bacteriana. De hecho, sólo se han registrado 15 casos de endocarditis sobre millones de endoscopias. Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo para desarrollar endocarditis bacteriana (tabla 39-1) si presentan infección gastrointestinal establecida, en especial colangitis, y se les realiza procedimientos como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es razonable que el tratamiento antibiótico incluya fármacos que sean sensibles al enterococo por ser el único germen capaz de producir endocarditis: por ejemplo, amoxicilina 2 g p.o. o ampicilina 2 g i.v. 1 h antes del procedimiento y continuar 5-7 días después. En caso de alergia a cualquiera de ellos se usará vancomicina 1 g i.v. antes de la exploración.

La administración de 1 g de cefazolina i.v. 30 min antes de realizar una gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) disminuye el riesgo de infección de forma significativa.

En los pacientes con obstrucción biliar o pseudoquistes pancreáticos se debe realizar profilaxis antibiótica antes de realizar una CPRE. Se pueden utilizar 2 g de ampicilina i.v. + 1,5 g/kg de gentamicina i.v. 30 min antes o cualquier antibiótico de amplio espectro. En caso de alergia a penicilina utilizar 1 g de vancomicina i.v. Si el procedimiento no logra drenar la obstrucción biliar, se continuará con el tratamiento antibiótico. En los casos de CPRE sin obstrucción biliar no es necesaria la administración de antibióticos.

Los pacientes con lesiones quísticas del tracto digestivo, incluido el páncreas, tienen un riesgo de desarrollar infección del 14% cuando se realiza una ultrasonografía endoscópica (USE) con punción-aspiración con aguja fina (PAAF), por lo que es recomendable administrar quinolonas, p.ej. 500 mg de ciprofloxacino antes del procedimiento y continuarlo durante 3-5 días. En los pacientes con lesiones sólidas de tracto digestivo superior no es necesaria la profilaxis previa y no existen datos para aconsejarlo o no en lesiones perirrectales. En este caso el médico endoscopista puede decidirlo de forma individual.

En los pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva, independientemente del procedimiento, se realizará profilaxis con 400 mg/día de norfloxacino oral durante 7 días comenzando en el momento del ingreso. Si el paciente presenta datos de insuficiencia hepatoceular: ascitis, encefalopatía, bilirrubina total > 3 mg% o malnutrición ceftriaxona 1 g/24 h i.v. durante 7 días es más eficaz.

## ENDOSCOPIA DIGESTIVA EN PACIENTES CON ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

### Endoscopia programada en pacientes que toman anticoagulación

La decisión de suspender el tratamiento anticoagulante depende del riesgo de sangrado del procedimiento endoscópico y del riesgo de sufrir un episodio tromboembólico al suspender la anticoagulación (tablas 39-2 y 39-3).

En procedimientos endoscópicos de bajo riesgo de sangrado no es necesario modificar la pauta de anticoagulación. Sin embargo, en exploraciones de alto riesgo de sangrado la actitud depende del riesgo de enfermedad tromboembólica. Si es de bajo riesgo de sangrado se suspenderá warfarina 3-5 días antes de la exploración reanudándose 12 h después del procedimiento excepto en los casos de esfinterotomía endoscópica, ya que existe riesgo de sangrado posterior a la intervención y hay que demorar su reintroducción entre 3-5 días. Si el riesgo de enfermedad tromboembólica es alto, además de suspender warfarina, hay que administrar heparina de bajo peso molecular para mantener el cociente internacional normalizado (INR) en rango terapéutico. Seis horas antes del procedimiento

**Tabla 39-2 Anticoagulación y endoscopia. Riesgo de sangrado según el procedimiento endoscópico**

Riesgo alto	Riesgo bajo
Polipectomía	Gastroscopia y colonoscopia diagnóstica con o sin biopsia
Esfinterotomía biliar o pancreática	CPRE sin esfinterotomía
Dilatación neumática o con bujías	Ecoendoscopia sin punción
Gastrostomía percutánea	Enteroscopia diagnóstica asistida con balón
Enteroscopia terapéutica asistida con balón USE-PAAF	Cápsula endoscópica
Tratamientos endoscópicos hemostáticos	Colocación de prótesis metálicas sin dilatación
Ablación tumoral	
Cistogastrostomía	
Tratamiento de varices esofágicas	

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; USE: ultrasonografía endoscópica; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

472

**Tabla 39-3 Anticoagulación y endoscopia. Riesgo tromboembólico**

Enfermedad alto riesgo	Enfermedad bajo riesgo
Fibrilación auricular con enfermedad valvular cardíaca, prótesis valvulares, insuficiencia cardíaca congestiva, racción de eyección < 35%, historia previa de evento tromboembólico, hipertensión arterial, diabetes o edad > 75 años	Fibrilación auricular no complicada o paroxística
Válvula mitral mecánica	Válvulas biológicas
Cualquier válvula mecánica con eventos tromboembólicos previos	Válvula aórtica mecánica
Stent coronario < 1 año	Trombosis venosa profunda
Síndrome coronario agudo	
Infarto agudo de miocardio con maniobras de desobstrucción coronaria sin stent	

se suspenderá la heparina y se comprobará que el INR es inferior a 1,4 UI. Tras el procedimiento se iniciará su administración 12 h después. Aunque no está bien establecido, en el caso de realizar esfinterotomía endoscópica o polipectomía de base amplia se demorará su introducción al menos 24 h excepto que el riesgo de enfermedad tromboembólica exceda al de hemorragia.

### Procedimientos endoscópicos en pacientes con toma de AINE, ácido acetilsalicílico y antiplaquetarios

La toma previa de ácido acetilsalicílico (AAS) y/o AINE no aumenta el riesgo de sangrado significativo tras un procedimiento de alto o bajo riesgo, por lo que no es nece-

saría su interrupción. En algunos procedimientos de alto riesgo el endoscopista puede decidir la suspensión de AAS o AINE durante 5-7 días.

En los pacientes que toman clopidogrel o ticoplidina la actitud dependerá del tipo de procedimiento: en aquellos de bajo riesgo de sangrado no es necesario suspenderlo. Por el contrario, en los de alto riesgo de sangrado se debe suspender entre 7-10 días antes. Si el riesgo tromboembólico que indicó la toma de clopidogrel es elevado, por ejemplo síndrome coronario agudo o *stent* vascular reciente, se debe considerar posponer el procedimiento endoscópico electivo hasta que haya disminuido dicho riesgo. En los casos de suspensión se aconseja añadir AAS a dosis bajas en el período periendoscópico. La reintroducción de clopidogrel o ticoplidina depende del procedimiento realizado y el riesgo tromboembólico, no existiendo consenso al respecto.

## Endoscopia en enfermedades adquiridas de la coagulación

473

Para realizar un procedimiento endoscópico de riesgo en pacientes con cirrosis es necesario que el INR esté entre 1,4 y 1,7 UI. La corrección de los trastornos de coagulación se puede llevar a cabo con plasma fresco, vitamina K o factor VII recombinante.

En los pacientes que presentan trombocitopenia la actitud depende del tipo de procedimiento. En los procedimientos de riesgo alto es necesario que la cifra de plaquetas sea superior a 50.000/ $\mu$ l pudiendo realizar exploraciones endoscópicas de bajo riesgo en pacientes con plaquetas > 20.000/ $\mu$ l.

## COMPLICACIONES EN ENDOSCOPIA

Aunque la endoscopia digestiva es un procedimiento seguro y eficaz, no está exenta de complicaciones que en algunos casos pueden ser muy graves. El progreso de los métodos terapéuticos endoscópicos, el aumento de las sedaciones y la realización de exploraciones urgentes y en pacientes mayores y con elevada comorbilidad son factores que incrementan el riesgo de padecer complicaciones importantes (cardiopulmonares, hemorragia y perforación). La mayoría de las complicaciones graves e incluso mortales se deben a causas cardiopulmonares relacionadas con la sedoanalgesia.

### Complicaciones de la endoscopia digestiva alta

Aunque existen pocos estudios prospectivos de calidad, se considera que el porcentaje de complicaciones es muy bajo (0,13%), con un índice de mortalidad del 0,004%. Las principales complicaciones graves son cardiopulmonares y relacionadas con la sedoanalgesia (véase el Capítulo 40), perforación, sangrado y de tipo infeccioso. También se han descrito efectos menores y transitorios, tales como: dolor abdominal autolimitado, fiebre, vómitos, distensión abdominal, dificultad deglutoria y flebitis periférica.

### *Complicaciones infecciosas*

El porcentaje de bacteriemias descrito durante la endoscopia digestiva alta (EDA) es variable pero muy bajo, 4,4% y el riesgo de padecer endocarditis bacteriana es extremadamente bajo, incluso cuando se realizan maniobras terapéuticas como la dilatación de estenosis esofágicas y la esclerosis de varices esofágicas.

### Perforación

Su incidencia es del 0,03% y se asocia a una morbimortalidad elevada. Es más frecuente en el esófago cervical y se relaciona con la presencia de divertículo de Zenker, estenosis, tumores y osteofitos anteriores. La dilatación de la estenosis por cáusticos (17%), acalasia, extracción de cuerpos extraños y el tratamiento de tumores implica un riesgo elevado de perforación. El tratamiento de elección es la cirugía aunque, en perforaciones pequeñas, detectadas precozmente y sin complicaciones reseñables en la tomografía computarizada (TC), puede plantearse tratamiento médico, colocación de endoprótesis metálica autoexpandible cubierta de forma transitoria o sellado endoscópico con fibrina.

### Hemorragia

El riesgo de sufrir esta complicación es muy bajo en la EDA diagnóstica y casi siempre se asocia con coagulopatías.

474

### Complicaciones de la esclerosis de varices esofágicas

La esclerosis de varices comporta un riesgo mayor de complicaciones: aspiración (5%), perforación (2-5%), úlceras esofágicas (50-70%), sangrado por las úlceras (6%), estenosis esofágicas tardías (2-20%) y una mortalidad del 1-5%. La colocación de prótesis metálicas o plásticas por vía endoscópica representa un método paliativo en el caso de tumores estenosantes del tracto digestivo y comportan un índice de mortalidad del 3-5% y un elevado porcentaje de complicaciones (14-27%).

### Complicaciones de la gastrostomía endoscópica percutánea

La GEP permite la colocación de una sonda de alimentación a través de una gastrostomía percutánea. El porcentaje de complicaciones es muy variable, aunque la mayoría de ellas se consideran menores. La mortalidad inmediata es inferior al 2% y casi siempre secundaria a la sedación. El índice de mortalidad a los 30 días varía entre un 8 y un 26%, siendo la aspiración pulmonar la causa principal. Los principales factores de riesgo descritos son: edad avanzada, sexo masculino, presencia de infección activa, enfermedades crónicas y antecedentes de aspiración. Es aconsejable la profilaxis antibiótica con cefazolina. En la tabla 39-4 se reseñan las principales complicaciones de la GEP.

### Complicaciones de la ultrasonografía endoscópica

La USE diagnóstica es una técnica segura con una tasa de complicaciones inferior al 0,5%, la mayoría de ellas relacionadas con la sedación/anestesia y con la dilatación de tumores esofágicos muy estenosantes que pueden provocar perforación (0,07%). Los ecoendoscopios lineales permiten practicar punciones, aspirar colecciones o inyectar sustancias bajo visión directa. Las principales complicaciones de la USE-PAAF son infección, hemorragia o pancreatitis leve. La incidencia de bacteriemia es menor del 6%, aunque en pacientes con quistes pancreáticos el riesgo puede ser mayor. Por ello, en estos casos debe realizarse profilaxis antibiótica. La neurólisis del plexo celíaco guiada por USE es una opción terapéutica útil en pacientes con cáncer de páncreas que aquejan dolor intratable;

Tabla 39-4 Principales complicaciones de la gastrostomía endoscópica percutánea

**Complicaciones menores (13-43%):**

- Infección de la herida
- Pérdidas alrededor del estoma
- Íleo paralítico transitorio
- Dolor abdominal
- Fiebre autolimitada
- Hematoma de la pared abdominal
- Obstrucción y deterioro de la sonda

**Complicaciones graves (0,4-8,4%):**

- Broncoaspiración (0,7-2%)
- Peritonitis (0-1,2%)
- Hemorragia 0,2%)
- Fascitis necrosante
- Aparición de fístulas gastrocólicas
- Necrosis isquémica de la mucosa gástrica
- Impactación del tope interno de la sonda (síndrome *buried bumper*)

475

puede producir: aumento del dolor (9 %) de forma transitoria, hipotensión ortostática (20%) y diarrea transitoria (4-15%).

### Complicaciones de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La CPRE es la técnica endoscópica que se asocia a un porcentaje mayor de complicaciones, ya que precisa en muchos casos sedación profunda, emplea con frecuencia métodos terapéuticos y suele tener una duración prolongada. El porcentaje global de complicaciones es del 14%, de las cuales el 3% se consideran graves con una mortalidad inherente a la técnica del 1%. La morbimortalidad diferida a los 30 días se aproxima al 5-6%. La realización de la técnica en pacientes mayores de 80 años no se asocia a un porcentaje mayor de complicaciones. El riesgo de bacteriemia relacionada con la CPRE es del 15% y se debe indicar profilaxis antibiótica a los pacientes con obstrucción biliar o seudoquistes pancreáticos. Otros factores asociados a mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas e infecciosas son: pacientes con cirrosis, dificultad en la canulación de la papila, técnicas de precorte y la imposibilidad de extraer los cálculos del conducto biliar.

- *Pancreatitis (1-7%)*. Es la complicación más frecuente. Los principales factores de riesgo son: disfunción del esfínter de Oddi, sexo femenino, historia previa de pancreatitis tras CPRE y cifras normales de bilirrubina. El uso de guías para la cateterización disminuye la frecuencia de pancreatitis, así como el uso de prótesis plásticas en páncreas cuando se va a realizar una técnica de precorte.
- *Hemorragia (1%)*. Casi siempre se relaciona con la esfinterotomía de precorte, divertículos duodenales, coagulopatías y escasa experiencia del explorador.
- *Perforación (1%)*. Las papilotomías de precorte, los divertículos periampulares y la corta experiencia del endoscopista son los principales factores predisponentes. En la mayoría de los casos se solucionan con medidas conservadoras.

- *Colangitis* (1,4%). Los principales factores de riesgo son: drenaje incompleto de la vía biliar tras la CPRE, colestasis previa; tumores del tracto biliar y obstrucción de prótesis biliares. En estos casos es necesario continuar con el antibiótico tras la exploración.
- *Cardiopulmonares* (2,3%). Constituyen la principal causa de muerte y suelen asociarse a la sedoanalgesia.
- *Colecistitis* (0,2%). Es más frecuente en pacientes diabéticos con vesícula in situ.

### Complicaciones de la colonoscopia

La colonoscopia se asocia a un índice reseñable de complicaciones (0,2%), sobre todo cuando se aplican métodos terapéuticos. A pesar de utilizar una técnica cuidadosa tiene una mortalidad del 0,07%. En conjunto, se estima que se produce una complicación grave (perforación o hemorragia) en 1 de cada 500 colonoscopias. Las complicaciones más frecuentes son: reacciones adversas a los fármacos, sobre todo hipoxemia, hemorragia y perforación. La experiencia del endoscopista, la cuidadosa realización de la técnica y la adecuada monitorización del paciente son factores que previenen los riesgos inherentes a la técnica. Se considera contraindicada en pacientes con infarto de miocardio y diverticulitis aguda reciente.

476

- *Perforación*. Las principales causas son mecánicas y por electrocauterio. Son factores predisponentes: la dificultad para explorar el sigma y transversal, el sexo femenino, la falta de experiencia del médico y la extirpación de lesiones en ciego y colon ascendente. El porcentaje descrito oscila entre 0,1 y 0,3% y es ligeramente mayor en las polipectomías.
- *Hemorragia* (0,2-0,6%). El riesgo es más elevado en el caso de polipectomías y sobre todo con la extirpación de pólipos mayores de 2 cm. El sangrado puede detectarse durante la exploración o de forma diferida. En la mayoría de las ocasiones se soluciona con procedimientos endoscópicos.

### Complicaciones de la polipectomía endoscópica

Un 0,5-1,2% de los pacientes presentan síndrome tras polipectomía que aparece en el transcurso de las 12 h siguientes a la técnica, aunque puede presentarse 4-5 días después. Está provocado por una quemadura transmural que no llega a perforar la pared del colon y cursa con dolor abdominal, fiebre y leucocitosis y es más frecuente tras la resección de pólipos sésiles mayores de 2 cm. Habitualmente remite con tratamiento conservador. Es importante diferenciarlo de una perforación franca mediante TC abdominal.

El sangrado inmediato se detecta en el 1,5% de los casos (0,3-6,1%) y es más frecuente tras la extirpación de pólipos sésiles y de más de 2 cm de tamaño. En alrededor del 2% de los pacientes el sangrado ocurre entre 5-7 días después. La presentación tardía es más común en pacientes mayores, con pólipos sésiles de más de 2 cm y localizados en el colon derecho. Esta complicación puede prevenirse mediante: inyección de adrenalina 1:10.000 y/o suero salino en la base o pedículo del pólipo antes de su extirpación, electrofulguración con argón o hemoclips en pólipos de grueso pedículo. Los mismos procedimientos se utilizan para el tratamiento de la hemorragia tras polipectomía.

Si se realiza mucossectomía las complicaciones son mayores: 2% de hemorragia y 1,2% de perforación.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
No es necesaria la realización de estudios analíticos y/o radiológicos previos a la endoscopia digestiva	1c	A
Los pacientes con obstrucción biliar deben recibir antibióticos profilácticos antes de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	3b	B
Si tras la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica no se resuelve la obstrucción se debe continuar la administración de antibióticos	5	D
Antes de realizar una gastrostomía endoscópica percutánea todos los pacientes deben ser tratados con antibióticos	1b	A
Los pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva alta deben recibir profilaxis antibiótica	1a	A
No es necesaria la profilaxis para la endocarditis bacteriana en ningún procedimiento endoscópico	1b	A
En pacientes con alto riesgo de endocarditis que presentan infección activa, p. ej colangitis, la profilaxis antibiótica está indicada cuando se les realiza colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	3	B
La toma previa de AINE o ácido acetilsalicílico no aumenta el riesgo de sangrado endoscópico	4	C
En pacientes en tratamiento con clopidogrel y si se realiza una endoscopia de alto riesgo, es necesario suspenderlo 7-10 días antes	2a	B

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ASGE guideline: complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:441-45.
- ASGE guideline: complications of EUS. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:8-12.
- ASGE guideline: complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:784-93.
- ASGE guideline: complications of ERCP *Gastrointest Endosc.* 2003; 57:633-8.
- ASGE Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:1060-70.
- ASGE. Antibiotic prophylaxis por GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:791-98.
- ASGE. Position statement on routine laboratory testing before endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:827-32.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116:1736-54.
- Gonzalez-Huix F, Figa M, Huertas C. Criterios de calidad que deben exigirse en la indicación y realización de la colonoscopia. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:33-42.

PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Debería determinarse si se suspende o no clopidogrel o ticlopidina en procedimientos invasivos.
- Sería necesario establecer la utilidad de los clips hemostáticos para prevenir el sangrado en polipectomía.
- Debería plantearse cuál es la profilaxis de la pancreatitis posterior a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

# Sedación en endoscopia digestiva

F. González-Huix Lladó y F. Igea Arisqueta

## INTRODUCCIÓN

479

La eficacia diagnóstica y terapéutica de la endoscopia ha propiciado un incremento en el número y la complejidad de los procedimientos realizados. La sedación permite una mejor tolerancia y se ha convertido en estos últimos años en una parte fundamental de la endoscopia.

“La sedación y la analgesia” tienen un espectro que va desde la sedación mínima hasta la anestesia general y pretenden mejorar la ansiedad, reducir el dolor, el malestar y el recuerdo de la exploración. En la actualidad, las endoscopias se suelen llevar a cabo bajo sedación moderada y analgesia, lo que se conoce como “sedación consciente”. Este concepto significa que los pacientes son capaces de responder a estímulos táctiles y auditivos y que mantienen las funciones cardiovascular y ventilatoria. En la sedación profunda, los pacientes responden sólo a estímulos dolorosos y puede ser necesario el soporte respiratorio. En la anestesia general no hay respuesta a ningún estímulo y es imprescindible mantener artificialmente la función respiratoria (tabla 40-1). El grado de sedación ha de ser progresivo a fin de conseguir comodidad para el paciente y eficacia en la exploración. Los pacientes pueden requerir diferentes niveles de sedación en un procedimiento y también alcanzar grados variados de sedación durante éste. En general, las exploraciones diagnósticas y terapéuticas no complejas pueden realizarse exitosamente con sedación moderada (consciente). Los niveles más profundos de sedación han de considerarse para procedimientos más largos y complejos, como la ultrasonografía endoscópica (USE), la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), y en las técnicas de endoscopia terapéutica avanzada. El propofol es un fármaco ideal para la sedación profunda en endoscopia ya que, gracias a la rapidez de su efecto sedante, permite alcanzar el confort del paciente y acortar el tiempo de recuperación, con un riesgo mínimo.

## OBJETIVOS DE LA SEDACIÓN

Los objetivos de la sedación son: a) mejorar la tolerancia y la calidad de la endoscopia, consiguiendo un adecuado nivel de sedación con el mínimo riesgo posible. Este riesgo depende del paciente, del tipo de exploración y de las dosis y la forma de administración de los fármacos utilizados, y b) conseguir un grado de sedación que sea confortable para el paciente (cuando el paciente está sedado pero conserva los reflejos de la tos y el vómito).

Tabla 40-1 Niveles de sedación

	1. Sedación mínima/ ansiólisis	2. Analgesia/ sedación moderada/ sedación consciente	3. Analgesia/ sedación profunda	4. Anestesia general
Grado de respuesta	Respuesta normal a estímulo verbal	Respuesta lógica* a estímulo verbal o táctil	Respuesta lógica* a estímulos repetidos o dolorosos	Falta de respuesta a estímulos dolorosos
Vía aérea	Normal	Nunca es necesario intervenir	Puede ser necesario intervenir	Es habitual intervenir
Ventilación espontánea	Normal	Correcta	Puede ser suficiente	Habitualmente insuficiente
Función cardiovascular	Normal	Usualmente mantenida	Se mantiene de forma habitual	Puede alterarse

\*Respuesta adecuada: un reflejo de retirada a un estímulo doloroso no se debe considerar una respuesta lógica.

## PERSONAL RESPONSABLE DE LA ADMINISTRACIÓN DE SEDACIÓN

La sedación con benzodiazepinas y opiáceos se ha venido realizando por endoscopistas desde hace bastantes años. La utilización del propofol en endoscopia ha planteado la controversia sobre quién debe administrarlo, ya que se pueden alcanzar con facilidad grados de sedación profunda y anestesia general y no se dispone de antídotos para éste. Se han publicado estudios sobre sedación en endoscopia con propofol administrado por: anesthesiólogos; endoscopista más un médico entrenado no anesthesiólogo; endoscopista más una enfermera especialmente entrenada (NAPS, *nurse-assisted propofol sedation*), o bien simplemente por el endoscopista y la enfermera ayudante. Hay suficiente evidencia en la bibliografía que demuestra que la sedación con propofol por profesionales sanitarios no anesthesiólogos es segura, efectiva y superior a la combinación de opiáceos y benzodiazepinas en términos de satisfacción del paciente, parámetros de recuperación y coste.

No obstante, con el advenimiento de la aplicación cada vez más frecuente de sedación profunda con propofol, las distintas sociedades recomiendan que el personal sanitario responsable de su administración y control tenga una formación adecuada en la aplicación de sedoanalgesia, así como que se deben incluir los fundamentos teóricos y prácticos de sedación y monitorización en los programas de formación del especialista en aparato digestivo. Es necesario conocer los conceptos de sedación superficial, profunda y anestesia general, y tener presente que, con determinados fármacos, el límite entre la sedación profunda y la anestesia general es muy sutil; pudiendo pasar con facilidad a niveles de sedación superiores a los deseados o necesarios para la exploración que se está llevando a cabo. Por tanto, la cualificación del personal responsable de administrar la sedación debe incluir: a) conocimiento de los diferentes niveles de sedación y analgesia; b) conocimiento de los principios de la sedación profunda y la resucitación cardiopulmonar; c) entrenamiento en la administración de sedación profunda; d) capacidad para detectar cuándo se alcanza un nivel de sedación superior al que se pretende conseguir, y e) capacidad para recuperar a los pacientes que no responden de forma lógica a los estímulos repe-

tidos o dolorosos, los que son incapaces de proteger su vía aérea o pierdan su función respiratoria o cardiovascular espontánea. Por todo ello, se recomienda seguir programas interdisciplinarios como estrategia de entrenamiento para la sedación profunda, ya que estos programas se han demostrado más efectivos que las intervenciones en solitario no estructuradas. Para la utilización de propofol se recomienda un currículo que incluya: entrenamiento didáctico, cursos de manejo de la vía aérea, entrenamiento con simuladores y con preceptores.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Todos los pacientes tienen derecho a que la endoscopia se realice sin dolor ni molestias, consiguiendo el mayor grado de bienestar posible con los mínimos riesgos. En consecuencia, deben recibir información precisa acerca de la posibilidad de efectuar la prueba con sedación, sus ventajas y riesgos, y se debe solicitar consentimiento específico referido a la sedación explicitando las complicaciones relacionadas con ésta. Tras obtener su consentimiento, los pacientes serán evaluados previamente para clasificar el grado de riesgo relacionado con la sedación. Para ello se recomienda utilizar la clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiology (ASA) (tabla 40-2).

La sedación se puede realizar directamente en los pacientes con grado de riesgo I-II de la ASA. Estudios recientes indican que en estos grupos de riesgo es seguro y eficaz utilizar propofol en procedimientos rutinarios sin personal adicional al que habitualmente efectúa la endoscopia siempre y cuando éste acredite formación en la sedación profunda con propofol. En pacientes de los grupos III-IV de la ASA o que presenten alguna condición de riesgo para la sedación (figs. 40-1 y 40-2) se requiere supervisión exclusiva y directa por personal sanitario (enfermera o médico) formado y acreditado para realizar sedación

**Tabla 40-2 Clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiology (ASA)**

**ASA I: Sano**

El paciente no padece ninguna alteración fisiológica, bioquímica o psiquiátrica. El proceso que motiva la intervención está localizado y no tiene repercusiones sistémicas

**ASAII: Enfermedad leve que no limita la actividad diaria**

Alteración sistémica leve o moderada secundaria al proceso que motiva la intervención o a cualquier otro proceso fisiopatológico. Los niños pequeños y los ancianos se incluyen en este grupo aunque no padezcan ninguna otra enfermedad sistémica. Se incluye también a los pacientes obesos no mórbidos y con bronquitis crónica

**ASA III: Enfermedad grave que limita la actividad diaria**

Procesos sistémicos graves de cualquier tipo, incluidos aquellos en los que no es posible definir claramente el grado de incapacidad

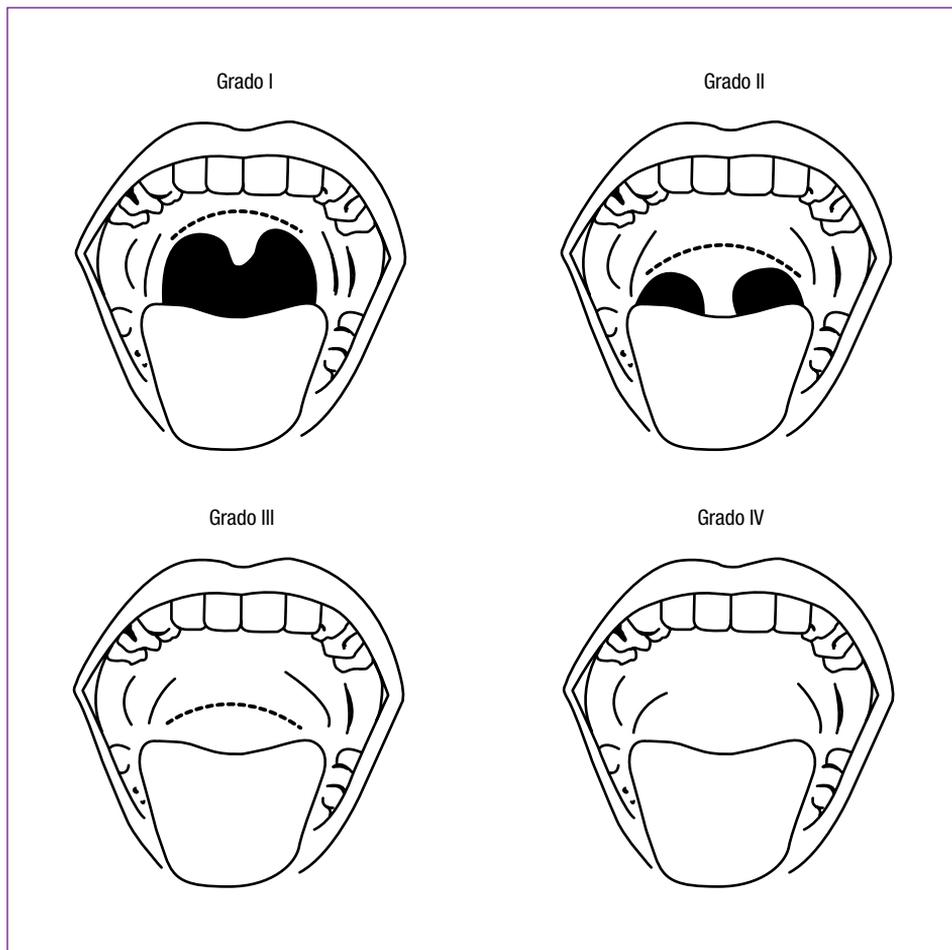
**ASA IV: Enfermedad grave que amenaza la vida**

Trastornos sistémicos graves y potencialmente mortales, no siempre corregibles quirúrgicamente

**ASA V: Improbable que sobreviva más de 24 h a pesar de la cirugía**

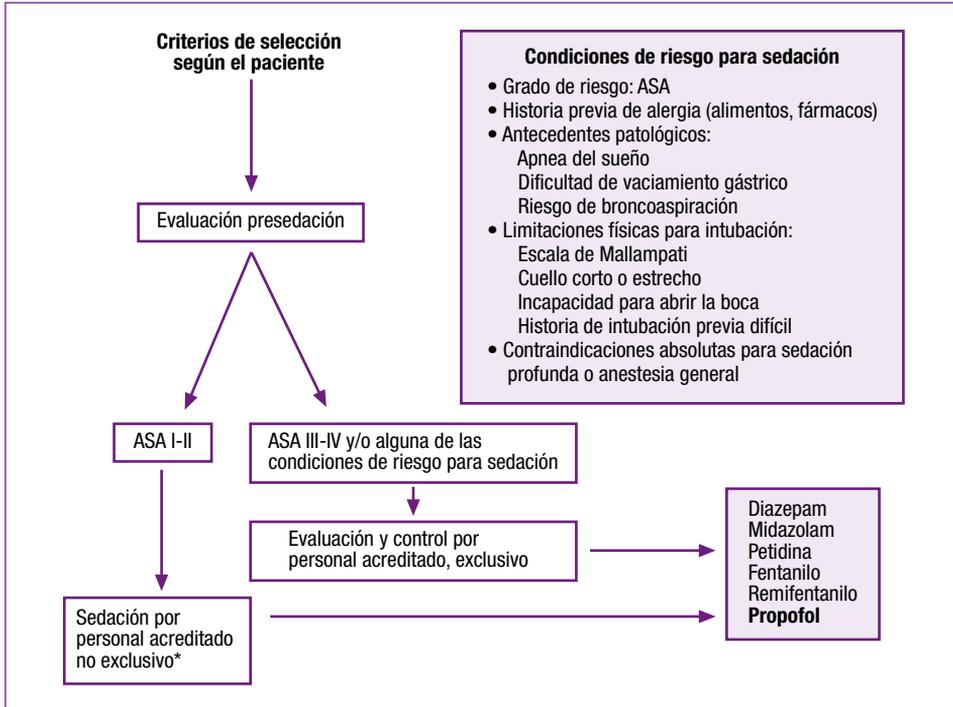
Paciente moribundo y con poca posibilidad de supervivencia, requiere cirugía desesperada.

En muchos casos, la cirugía se considera una medida de reanimación y se realiza con anestesia mínima o nula



**Figura 40-1.** Escala de Mallampati: predicción de la dificultad de intubación. En los grados III y IV la pérdida de visión completa de la úvula (grado III) y del paladar blando (grado IV) predice la dificultad para intubar en caso de ser necesario.

profunda. Éste deberá efectuar las valoraciones que garantizan la máxima seguridad y eficacia. Entre las condiciones de riesgo para la sedación se incluye a pacientes con historia de apnea del sueño, cuello corto o estrecho, incapacidad para abrir suficientemente la boca o antecedentes de intubación difícil. Se recomienda la utilización de la escala de Mallampati que predice la dificultad de intubación según la anatomía de la boca, el paladar y la hipofaringe (fig. 40-1). Igualmente, se considerarán pacientes de riesgo aquellos que presenten dificultad para el vaciamiento gástrico o riesgo aumentado de broncoaspiración por imposibilidad de ayuno durante el tiempo necesario (p. ej., exploraciones endoscópicas de urgencias en pacientes con hemorragia digestiva alta aguda). Se excluirá de la administración de sedantes a todos los pacientes con historia previa de alergia al fármaco que se quiera utilizar y a todos los que presenten contraindicación absoluta para la sedación profunda o anestesia general.



**Figura 40-2.** Sedación en endoscopia: criterios de selección de los pacientes. ASA: American Society of Anesthesiology. \*No es imprescindible que haya personal dedicado de forma exclusiva a la administración y control de la sedación.

## PREPARACIÓN DEL PACIENTE

La preparación del paciente debe incluir:

1. Información relativa a la exploración y sus riesgos: tipo, duración, complejidad e invasividad de la prueba. Se considerará si el endoscopio va a ocupar la vía aérea (endoscopia digestiva alta), el grado de inmovilidad necesario y la pérdida de reflejos: dolor, tos y vómito.
2. Información de la condición física actual incluyendo edad, peso, presencia de comorbilidad y estado neurológico, cardíaco y respiratorio.
3. Historia de reacción indeseable previa a cualquier anestesia.
4. Información acerca de posible retención o dificultad de vaciamiento gástrico y riesgo de broncoaspiración.
5. Medicación actual y alergias farmacológicas.
6. Información relativa a la sedación y su riesgo: clasificación de la ASA y escala de Mallampati.
7. Obtención de consentimiento informado.
8. Preparación física y de material para el procedimiento, incluyendo: a) garantía de ayuno previo de 8 h para sólidos y 3-4 h para líquidos; aspirador independiente preparado; b) vía venosa de calidad; c) preparación de la premedicación necesaria para la sedación y para el tratamiento de las posibles complicaciones durante ésta; d) monitorización y

registro de signos vitales incluyendo frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial (PA), saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) registro electrocardiográfico y, en pacientes de mayor riesgo, capnografía; e) oxigenoterapia desde 5 min antes de iniciar la endoscopia, y f) carro de paros y desfibrilador revisado y preparado.

## SEDANTES UTILIZADOS EN ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Las características de los procedimientos de la endoscopia digestiva requieren una sedación que consiga buena capacidad hipnótica y ansiolítica y analgesia moderada. Los sedantes para la endoscopia digestiva deben ser: seguros, de acción y eliminación rápida, potentes y de uso fácil. Los fármacos empleados más comúnmente son: benzodicepinas, mórficos y propofol.

484

### Benzodicepinas

#### *Diazepam*

Fármaco de acción prolongada que se inicia a los 1-3 min, de metabolización fundamentalmente hepática y que presenta numerosos metabolitos activos y un tiempo de eliminación largo (vida media de hasta 48 h). Tiene propiedades ansiolíticas, miorelajantes e hipnóticas y produce amnesia anterógrada de forma prolongada.

#### *Midazolam*

De acción corta, metabolización hepática y vida media de 1-12 h. Tiene un efecto amnésico potente y corto. El tiempo de recuperación en pacientes jóvenes es de unas 2 h.

### Mórficos

#### *Petidina*

Es un mórfico sintético, agonista puro y con propiedades miorelajantes. Su semivida de eliminación es de 3-7 h y puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal.

#### *Fentanilo*

Mórfico sintético 100 veces más potente que la morfina. Tiene un inicio de acción muy rápido (30 s). Es más liposoluble que la morfina, lo que produce una rápida redistribución y una duración más corta: efecto máximo 15 min, duración de acción 30-60 min. No provoca liberación de histamina.

### Propofol (2-6 diisopropilfenol)

Es un anestésico intravenoso de acción ultrarrápida. Su inicio de acción es a los 20-30 s de su administración y su efecto tiene una duración máxima de unos 4-6 min. Se redistribuye rápidamente por su liposolubilidad, atravesando la barrera hematoencefálica con gran rapidez. Su metabolismo es fundamentalmente hepático por glucuro y sulfoconjugación.

Los metabolitos son inactivos lo que permite que, aun teniendo una excreción fundamentalmente urinaria, su perfil de seguridad sea muy alto, incluso en pacientes con insuficiencia renal crónica. No induce encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática. Al contrario que las benzodiazepinas (flumacénilo) y los opiáceos (naloxona), carece de antagonista, lo que se compensa por su acción ultrarrápida.

## SEDACIÓN: ASPECTOS PRÁCTICOS

### Elección del fármaco y tipo de sedación

La elección depende de 3 aspectos:

- Experiencia del endoscopista: ya se han referido las condiciones recomendables para administrar sedación durante la endoscopia, en lo que se refiere al personal. No se debe realizar sedación sin tener conocimiento de los fármacos que se van a utilizar, experiencia en sedación endoscópica o haber llevado a cabo cursos de resucitación y soporte vital.
- Tipo de exploración endoscópica: se deberá tener en cuenta la duración, la complejidad y la necesidad de ocupar la vía aérea.
- Características del paciente: tanto la edad como las condiciones previas del enfermo influirán en la elección del fármaco y la dosis.

485

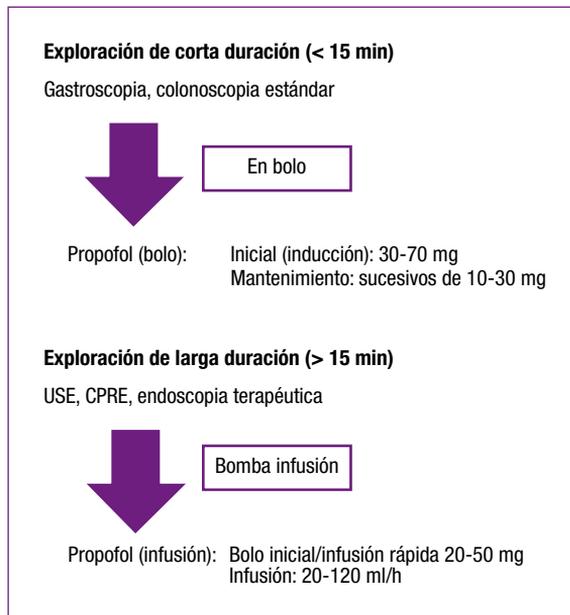
### ¿Existe un fármaco ideal?

El fármaco más idóneo a las necesidades de sedación en endoscopia digestiva por su inmediatez, potencia, seguridad y velocidad de recuperación es propofol. Suele utilizarse como fármaco único, pero su asociación con benzodiazepinas (midazolam) u opiáceos (fentanilo, meperidina) puede utilizarse para incrementar el efecto ansiolítico o analgésico respectivamente. La seguridad del uso de propofol por no anesthesiólogos ha sido cuestionada al no disponer de antagonista y ser capaz de inducir sedación profunda y anestesia general con facilidad. No obstante, un estudio recientemente publicado, en el que se recogen los datos de más de 600.000 pacientes sedados con propofol por no anesthesiólogos, con excelentes resultados de seguridad y disminución evidente del coste, avala su uso de forma rutinaria en las unidades de endoscopia, sin la presencia obligada de especialistas en anestesia.

### ¿Cómo se administran los sedantes?

Existen diversas pautas y formas de administración (bolos, perfusión continua, bolos más perfusión continua) recomendadas según peso, edad y factores de riesgo de los pacientes. Es importante considerar que hay una gran variabilidad de respuesta interpersonal, dependiendo de los hábitos, las enfermedades y la medicación concomitante y, por tanto, no siempre es predecible una relación dosis-respuesta. En el caso de propofol, al no disponer de antagonista, se recomienda realizar la inducción con precaución, a dosis sucesivas y a intervalos adecuados: por ejemplo, un bolo inicial de 0,5-1 mg/kg (según la edad) seguido de bolos de 10-30 mg/20-30 s, hasta obtener el nivel de sedación deseado. Esto se comprueba mediante la respuesta a estímulos verbales, táctiles o dolorosos según el grado de sedación que se quiera alcanzar (fig. 40-3). No se debe iniciar la exploración hasta haber alcanzado el nivel de sedación que se pretende. Cuanta más excitación y ansiedad tenga el paciente antes del inicio, más dosis de sedante será necesaria para alcanzar el nivel de

**Figura 40-3.** Pauta de sedación profunda con propofol como fármaco único para sedación profunda. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; USE: ultrasonografía endoscópica.



sedación deseado. En el caso de la sedación profunda con propofol puede aparecer una apnea transitoria durante la inducción que, casi siempre, revierte espontáneamente.

Si la exploración es corta (gastroscoopia, colonoscopia diagnóstica estándar) sólo será necesario administrar el bolo inicial. En caso de exploraciones largas y complejas como la USE o la CPRE será preciso administrar perfusión continua o dosis repetidas de fármaco para mantener el nivel de sedación adecuado. Las pautas de inducción a la sedación mediante la administración de un bolo de propofol seguido de perfusión continua con bomba de perfusión son las que mejor se adaptan a los requerimientos de la exploración. El ritmo de perfusión depende de la cantidad que se necesite para inducir la sedación y, en caso de sedación profunda, oscila entre 4-8 mg/kg/h. En los procedimientos endoscópicos más dolorosos (dilatación, distensión) puede ser preciso añadir fármacos con efecto analgésico como los opiáceos; en cuyo caso deben considerarse los posibles efectos sinérgicos y adaptar las dosis del sedante utilizado. Durante la administración con bomba se recomienda una vigilancia estricta de la SaO<sub>2</sub>, la PA, la frecuencia cardíaca y la actividad respiratoria. La capnografía se ha mostrado útil para anticipar los episodios de desaturación y se recomienda su uso sistemático en exploraciones prolongadas; sin obviar la visualización de los movimientos respiratorios por parte de la persona responsable del control de la sedación. La presencia de hipotensión mantenida o episodios de apnea frecuente requerirá una disminución del ritmo de perfusión del sedante y administración de expansores del plasma. Durante la exploración puede ser necesaria la administración de atropina si se presenta bradicardia o hipotensión, graves y persistentes. La posición ideal del paciente es en decúbito lateral, ya que es la de máxima seguridad para mantener la vía aérea abierta. Se debe disponer de un aspirador independiente que permita aspirar secreciones de forma rápida sin detener la exploración. En pacientes con apneas frecuentes, apnea del sueño, cuello corto, malformaciones o deformidades orofaciales de grado III-IV en la escala de Mallampati puede ser útil colocar una cánula de Guedel que facilite la apertura de la vía aérea. Los



**Figura 40-4.** Sala de reanimación postsedación.

episodios de apnea y desaturación suelen responder a la estimulación del paciente, la reducción del ritmo de perfusión del sedante y al incremento del aporte de oxígeno.

Se detendrá la administración de propofol cuando se prevea el final de la exploración. En las personas obesas, puesto que éste se deposita en el tejido graso, puede acumularse y liberarse lentamente tras finalizar su administración lo que puede retardar su recuperación de la vigilia. Por tanto, la velocidad de perfusión debe modificarse en función del tejido graso y de la duración de la exploración.

Es necesario registrar de forma sistemática y precisa la dosis de sedantes administrada, las constantes vitales y cualquier acontecimiento que se produzca durante la exploración. Esta documentación tiene valor legal y permite un mejor control de la seguridad y la eficacia de la sedación durante el procedimiento.

## RECUPERACIÓN TRAS LA SEDACIÓN

El final de la exploración es un momento crítico porque al cesar el estímulo del endoscopio y sus maniobras pueden aparecer complicaciones a causa de la sedación. Se debe mantener la monitorización y la vigilancia activa del paciente hasta obtener respuesta a estímulos verbales o táctiles ligeros. Se mantendrá la oxigenación, el abrebocas, la vía venosa y la postura en decúbito lateral o prono mientras se estimula su recuperación. La movilización del paciente mientras permanece sedado incrementa el riesgo de broncoaspiración. El traslado desde la sala de endoscopia se llevará a cabo tras alcanzar la recuperación consciente completa.

### Sala de reanimación (fig. 40-4)

Debe estar ubicada en la unidad o próxima a ella. Ha de contar con cubículos suficientes (2 más que el número de salas de exploración). Los cubículos deben tener salida de  $O_2$ , aspirador y monitor con control de  $SaO_2$ , PA y frecuencia cardíaca. En la sala de reanimación debe estar presente, de forma continuada, personal de enfermería para comprobar la recuperación del nivel de conciencia y la ausencia de complicaciones. Se instruirá al paciente para mantener la respiración espontánea y se le incorporará para comprobar la

Tabla 40-3 Escala de Aldrete: recuperación postsedación\*

Características		Puntos
Actividad	Mueve 4 extremidades voluntariamente o ante órdenes	2
	Mueve 2 extremidades voluntariamente o ante órdenes	1
	Incapaz de mover extremidades	0
Respiración	Capaz de respirar profundamente y toser libremente	2
	Disnea o limitación a la respiración	1
	Apnea	0
Circulación	PA $\leq$ 20% del nivel preanestésico	2
	PA 20-49% del nivel preanestésico	1
	PA $\geq$ 50% del nivel preanestésico	0
Conciencia	Completamente despierto	2
	Responde a la llamada	1
	No responde	0
SaO <sub>2</sub>	Mantiene SaO <sub>2</sub> >92% con aire ambiente	2
	Necesita O <sub>2</sub> para mantener SaO <sub>2</sub> < 90%	1
	SaO <sub>2</sub> < 90% con O <sub>2</sub> suplementario	0

PA: presión arterial; SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno.

\*Para ser dado de alta es necesario una puntuación  $\geq$  9 puntos.

488

ausencia de hipotensión ortostática. Se recomienda aplicar de forma repetida escalas de valoración del estado físico, como la escala de Aldrete (tabla 40-3), y de recuperación psicomotora (test de cancelación de letras). Se mantendrá la vía hasta el momento del alta. Se comprobará la ausencia de vómitos, la buena tolerancia oral de líquidos y la capacidad de deambulación. Se informará al paciente de que, tras el alta y durante las horas siguientes, no puede conducir ni tomar decisiones importantes. Es recomendable dar instrucciones escritas sobre cómo actuar en caso de complicaciones (acudir a urgencias, teléfono de contacto). Se obtendrá un registro de la valoración previa al alta que incluya las constantes vitales.

## GUÍAS CLÍNICAS DE REFERENCIA

En la bibliografía nacional existen 2 guías clínicas de sedación promovidas por la Asociación Española de Gastroenterología y por la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva, ambos documentos tiene más de 4 años y, por tanto, no recogen las publicaciones más recientes sobre la tendencia cada vez mayor al uso de propofol para la sedación profunda durante los procedimientos endoscópicos. A este respecto cabe destacar 3 publicaciones recientes:

- Una revisión recientemente publicada de todas las series en que se utiliza sedación con propofol por no anestesiólogos. De un total de 646.080 pacientes sólo 11 precisaron intubación y hubo 4 fallecimientos (todos ellos en pacientes con patologías graves que por ellas mismas podrían justificar la muerte o las complicaciones que la indujeron).
- La guía de las 3 principales sociedades científicas norteamericanas involucradas en el campo de la endoscopia digestiva (American College of Gastroenterology, American

- Gastroenterology Association y American Society for Gastrointestinal Endoscopy). Publicaron en el año 2009 un documento conjunto avalando el uso de propofol por endoscopistas o enfermeras adiestradas como el método con mejor relación coste-efectividad.
- La guía de la Sociedad Alemana de Gastroenterología, publicada en Europa. Ofrece igualmente recomendaciones y consideraciones acerca del uso de propofol como fármaco de elección y sobre la seguridad de su utilización por especialistas no anestesiólogos entrenados y acreditados.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, et al. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology*. 2007;133:675-701.
- López Rosés L; Subcomité de Protocolos de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED). Directrices "guidelines" de sedación/analgesia en endoscopia. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006; 98:685-92.
- Rex DK, Deenadayalu VP, Eid E, et al. Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience. *Gastroenterology*. 2009;137:1229-37.
- Riphaus A, Wehrmann T, Weber B, et al. S3 Guideline: sedation for gastrointestinal endoscopy 2008. *Endoscopy*. 2009;41:787-815.
- Simón MA, Bordas JB, Campo R, González-Huix F, Igea F, Monés J. Documento de consenso de la Asociación Española de Gastroenterología sobre sedoanalgesia en la endoscopia digestiva. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:131-49.
- Vargo JJ, Cohen LB, Rex DK, Kwo PY. Position statement: Nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Gastroenterology*. 2009;137:2161-7.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- ¿Debe incluirse el aprendizaje en la sedación profunda en el programa de la especialidad de aparato digestivo y endoscopia? Ya que en la actualidad la sedación es una parte básica del procedimiento endoscópico, ésta debería formar parte de los conocimientos precisos para ejercer en el campo de la endoscopia digestiva. Sin embargo, las sociedades científicas y la comisión nacional de la especialidad todavía han de dar ese paso.
- ¿Deben acreditarse las unidades para realizar sedación profunda? Deben establecerse sistemas de acreditación de las unidades de endoscopia que permitan garantizar la máxima seguridad y eficacia en la administración de sedación profunda durante la endoscopia. Para ello es necesario alcanzar un consenso entre los profesionales y las sociedades implicadas sobre los requerimientos necesarios y las condiciones que posibiliten la adaptación progresiva a la utilización de fármacos como el propofol.
- ¿Cuáles son los límites para realizar la sedación por un no anestesiólogo? Los límites son el conocimiento, la formación y experiencia en la implementación de las condiciones y métodos necesarios para la sedación. Cuando se dispone de estas condiciones no hay diferencia en la capacidad para llevar a cabo la sedación profunda entre el personal sanitario. Las situaciones de riesgo para la sedación (pacientes ASA III-IV y/o cualquier otra condición de riesgo: véase la figura 40-2) obligan a que la persona responsable de la sedación tenga, junto a los conocimientos necesarios, una dedicación exclusiva a su administración.



# Tratamiento endoscópico de la hemorragia digestiva: técnicas

E. Brullet Benedí y R. Campo Fernández de los Ríos

## ANTECEDENTES

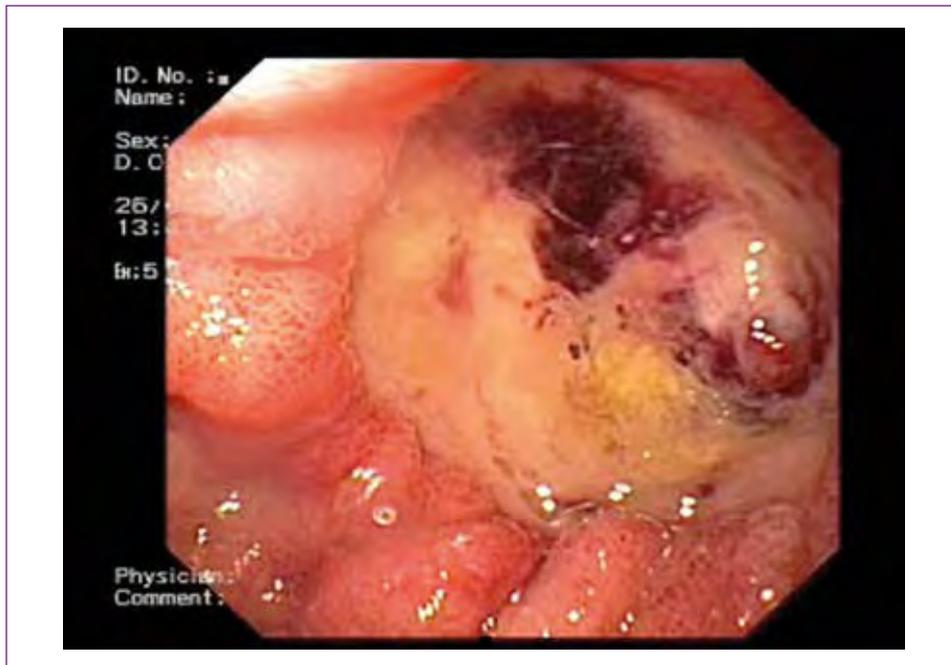
491

La hemorragia digestiva es una de las causas más frecuentes de hospitalización en patología digestiva. En nuestro país, la hemorragia digestiva alta (HDA) presenta una incidencia de 47 casos por 100.000 habitantes y año, con una mortalidad del 5,5%, y un coste estimado por episodio de hemorragia de 2.000 a 3.000 euros. Así mismo, la gran mayoría de los episodios de HDA (80-90%) son de causa no varicosa siendo la úlcera péptica (UP) la etiología más frecuente. No obstante, en las 2 últimas décadas diversos estudios han constatado notables cambios epidemiológicos de la hemorragia digestiva. Aunque en términos globales se observa una reducción de la incidencia de HDA por UP, se constata también un progresivo aumento de la incidencia de hemorragia digestiva baja (HDB), complicación que ocurre principalmente en pacientes de edad avanzada y con patología asociada, y que conlleva una importante utilización de recursos sanitarios.

Desde la publicación de los primeros estudios controlados en la década de los ochenta, la terapéutica endoscópica, junto con el desarrollo de potentes fármacos antisecretores, ha cambiado drásticamente el manejo y los resultados clínicos de los pacientes con HDA. Un hecho fundamental fue el conocimiento del valor predictivo de los estigmas endoscópicos, siendo bien conocido que aproximadamente entre el 30 y el 50% de las lesiones presentan estigmas endoscópicos de alto riesgo: sangrado activo, vaso visible (fig. 41-1) y coágulo adherido. Dichos estigmas se asocian a un alto riesgo de persistencia o recidiva hemorrágica y, por tanto, son susceptibles de tratamiento endoscópico. Por el contrario, las lesiones con fondo limpio o con manchas de hematina presentan un bajo riesgo de recidiva y no deben ser tratadas endoscópicamente. Se dispone de suficiente evidencia acerca de la seguridad y eficacia de la hemostasia endoscópica en la reducción de las tasas de recidiva hemorrágica, necesidad de cirugía y mortalidad en la HDA. Las causas más frecuentes de HDB son diverticulares, vasculares y yatrogénicas (polipectomía principalmente). A pesar de que la colonoscopia es la exploración de primera línea en la mayoría de centros, y de que los métodos de hemostasia endoscópica son altamente eficaces, existe escasa evidencia sobre su rendimiento diagnóstico y eficacia terapéutica frente a la radiología y la cirugía, respectivamente.

## DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO

La exploración endoscópica debe realizarse en óptimas condiciones de seguridad (estabilidad hemodinámica, monitorización cardiorrespiratoria) y de confort para el paciente (seda-



**Figura 41-1.** Úlcera péptica con vaso visible no sangrante.

ción), así como en salas dotadas con equipos de reanimación, tomas de oxígeno y aspiración suficientes. Las técnicas endoscópicas de hemostasia requieren personal de soporte entrenado para su preparación, manipulación y aplicación.

En pacientes con hemorragia digestiva, tanto alta como baja, es recomendable la realización de endoscopia precoz dentro de las primeras 24 h de ingreso. En la HDA, a pesar de la limitada evidencia, en pacientes con sangre fresca en el aspirado nasogástrico y/o inestabilidad hemodinámica debe considerarse la endoscopia inmediata (antes de 4 a 6 h). Respecto a la colonoscopia, es recomendable practicarla efectuando una limpieza previa del colon siempre que las condiciones del paciente lo permitan. Un único estudio ha mostrado una reducción significativa de la estancia hospitalaria cuando la colonoscopia se practica antes de las 12 h del ingreso y con preparación previa.

Es recomendable la corrección de los trastornos de la coagulación en pacientes tratados con anticoagulantes y hemorragia aguda. Sin embargo, dicho tratamiento no debe retrasar la endoscopia de urgencia. En la HDA, no existe evidencia para recomendar el uso sistemático de agentes procinéticos, en especial la eritromicina intravenosa; aunque en pacientes seleccionados (que han comido recientemente o presentan un estómago con gran cantidad de sangre o coágulos) pueden utilizarse para mejorar el rendimiento diagnóstico.

Respecto al tipo de endoscopio, sería deseable disponer de videoendoscopios de amplio canal operativo (3,7 mm) o de doble canal, aunque los videoendoscopios convencionales permiten aplicar la mayoría de accesorios de hemostasia. Un aspecto importante es disponer de un método eficaz de lavado que facilite identificar el origen del sangrado, y limpiar el lecho de la lesión. En este sentido, la utilización de bombas de agua adaptables al canal operativo parece una opción más útil y cómoda que los lavados manuales durante la exploración.

Dada la variedad de lesiones potencialmente sangrantes en el tubo digestivo, las unidades de endoscopia deberían disponer y tener experiencia en al menos 2 métodos hemostáticos, así como utilizar distintos accesorios. En la práctica endoscópica habitual los más habituales son los métodos de inyección de sustancias, los métodos térmicos (termocoagulación y coagulación con argón plasma) y los métodos mecánicos (clips, bandas elásticas y endolazos).

## Métodos de inyección

La inyección es el método endoscópico de primera línea en la mayoría de centros, en especial la inyección de adrenalina sola o asociada a un agente esclerosante tanto en la UP sangrante péptica como en lesiones vasculares (Dieulafoy), traumáticas (Mallory-Weiss) o iatrogénicas (hemorragia tras polipectomía, resección de la mucosa o postesfinterotomía biliar). Por su simplicidad, bajo coste, seguridad y eficacia, la inyección endoscópica de adrenalina es el método hemostático más utilizado, especialmente en Europa. Habitualmente se emplea en dilución 1/10.000, con inyecciones de 0,5-1 ml a través de un catéter desechable de aguja en los 4 cuadrantes y en el centro de la lesión o del punto sangrante, hasta un total de 10-20 ml. El efecto hemostático se debe principalmente a la vasoconstricción y al edema tisular que resultan en una compresión sobre el vaso sangrante. Dicho efecto es transitorio, por lo que la inyección de adrenalina sola se asocia a una tasa de recidiva hemorrágica entre el 20 y el 30%. Por este motivo, se recomienda la inyección adicional de otras sustancias (polidocanol, etanol, etanolamina) para conseguir trombosis venosa o arterial y hemostasia permanente. Ninguna de las sustancias, empleada sola, ha demostrado superioridad frente a las demás en los estudios comparativos publicados hasta la actualidad. Recientemente, un metanálisis que incluyó 17 estudios controlados con 1.763 pacientes ha mostrado que la asociación de adrenalina con un segundo método endoscópico (polidocanol u otro esclerosante, térmico o clip) en comparación con la inyección de adrenalina sola reduce de forma significativa el riesgo de recidiva hemorrágica (18,4-10,6%) (*odds ratio* [OR]: 0,53; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,40-0,69), la necesidad de cirugía urgente (11,3-7,6%) (OR: 0,64; IC del 95%: 0,46-0,90), y la mortalidad (5,61-2,6%) (OR: 0,51; IC del 95%: 0,31-0,84). Dicha combinación es también muy útil en otras lesiones con sangrado activo (Dieulafoy, Mallory-Weiss, postesfinterotomía biliar). Aunque raramente reportada, la complicación más frecuente es la necrosis de la pared digestiva; habitualmente asociada a la inyección de grandes volúmenes.

493

## Métodos térmicos

Los métodos térmicos más utilizados son la electrocoagulación bipolar o multipolar y la sonda de calor y, a diferencia de Europa, dichos métodos son más utilizados en Estados Unidos y Japón. En la actualidad la coagulación monopolar está en desuso por el riesgo de perforación, dada la imposibilidad de controlar la profundidad del daño tisular. La electrocoagulación bipolar o multipolar y la sonda de calor son métodos de contacto que utilizan el principio de coagulación coaptiva, mediante el cual se ejerce presión mecánica comprimiendo el vaso con la sonda, y posteriormente se aplica calor para conseguir la hemostasia. Una ventaja adicional es que algunas sondas de electrocoagulación multipolar presentan un diseño especial que permite su aplicación tangencial. La eficacia de métodos térmicos es superior a la inyección de adrenalina sola, y similar a la combinación de adrenalina con otra sustancia. Se ha sugerido que la inyección de adrenalina seguida de un método térmico mejora significativamente los resultados en el subgrupo de pacientes con sangrado activo, tanto en UP sangrante como en la lesión de Dieulafoy.

Otro método es la coagulación con gas argón que, a diferencia del anterior, es una modalidad de no contacto; lo cual sería teóricamente una desventaja al no ejercerse compresión directa contra el vaso sangrante. Los 3 estudios controlados y su metanálisis no demuestran ninguna superioridad sobre los otros métodos térmicos en UP sangrante. Además, el gas argón difunde mal a través de la sangre; lo que supone una desventaja en pacientes con sangrado activo. Probablemente, su indicación principal es el tratamiento de la gastropatía asociada a la hipertensión portal y de otras lesiones vasculares (angiomas y angiodisplasia de cualquier localización, y la proctitis actínica).

## Métodos mecánicos

Los métodos mecánicos de uso habitual son los clips metálicos, las bandas elásticas y los endolazos.

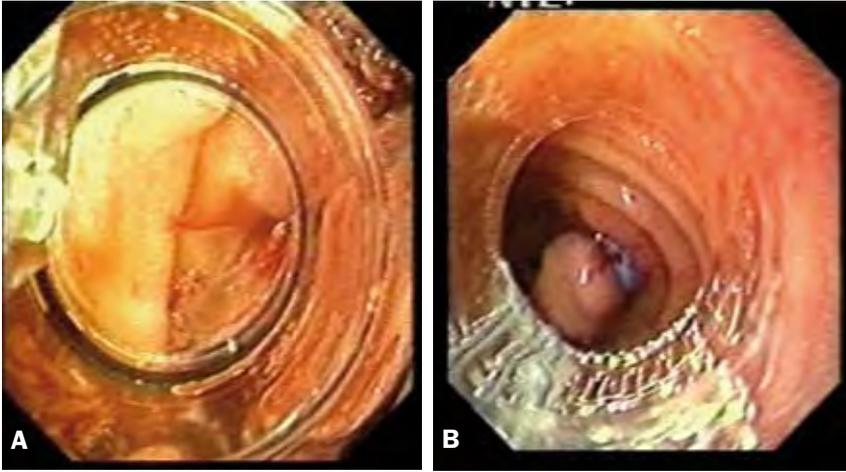
494 La aplicación de clips metálicos es una atractiva modalidad terapéutica para conseguir la hemostasia, método que teóricamente actuaría de forma similar a la ligadura quirúrgica. En la actualidad, el diseño de los clips permite una aplicación relativamente fácil y existen diversos tipos comercializados:

- QuickClip® (Olympus Optical, Tokio, Japón) que tiene la ventaja de que ser rotable, pero sólo puede ser abierto una vez antes de aplicarse.
- Resolution Clip® (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, Estados Unidos) que aunque no es rotable permite ser abierto y cerrado antes de dispararlo.
- Triclip® (Cook Endoscopy, Winston-Salem, North Carolina, Estados Unidos) que es un clip con 3 palas.

En estudios experimentales no se han observado diferencias en términos de eficacia hemostática y, en modelos animales, el Resolution Clip® tardó más tiempo en desprenderse de forma significativa (el 58% de los casos permaneció adherido más de 2 semanas sobre la lesión, frente al 30% del clip de Olympus y el 11% del Triclip® de Cook). En el único estudio comparativo, el QuickClip® fue significativamente más eficaz que el Triclip® en la obtención de hemostasia (94 frente a 76%,  $p = 0,01$ ) en pacientes con UP y vaso sangrante.

Hasta la actualidad, se han publicado 15 estudios controlados que comparan la eficacia hemostática de los clips frente a otros métodos endoscópicos. Un reciente metanálisis de dichos estudios que incluye a 1.156 pacientes (390 pacientes con aplicación sólo de clips, 242 de clip combinado con inyección, 359 inyección únicamente, y 165 termocoagulación con o sin inyección) ha mostrado que la tasa de hemostasia definitiva fue superior con clips (86,5%) frente a inyección (75,4%) (riesgo relativo [RR]: 1,14; IC del 95%: 1,00-1,30). Así mismo la combinación de clips e inyección fue superior (88,5%) que la inyección sola (78,1%) (RR: 1,13; IC del 95%: 1,03-1,23) con una significativa reducción de la necesidad de cirugía pero no de la mortalidad. La eficacia hemostática de los clips fue similar a la termocoagulación (81,5 frente a 81,2%) (RR: 1,00; IC del 95%: 0,77-1,31). Un hecho destacable fue la baja tasa de eficacia de los clips en lesiones situadas en la cara posterior del bulbo duodenal, la cara posterior del cuerpo gástrico y la curvatura menor gástrica; lo que refleja la dificultad de aplicación tangencial.

Entre los inconvenientes del uso de los clips cabe destacar su elevado coste económico, ya que en la práctica clínica habitualmente es necesaria la aplicación de varios clips, así como la curva de aprendizaje, habiéndose reportado tasas inferiores de eficacia hemostática en endoscopistas con menor experiencia. La disponibilidad de nuevos dispositivos que permitan la aplicación de varios clips simplificará su aplicación. Aparte de su eficacia en la



**Figura 41-2.** A) Lesión de Dieulafoy duodenal con sangrado activo. B) Imagen del "pólipo" formado tras la aplicación de banda elástica.

495

UP, se han comunicado buenos resultados en pacientes con lesión de Dieulafoy de cualquier localización. Otra indicación para el uso de clips es el control del sangrado durante o tras los procedimientos de terapéutica endoscópica diversa (polipectomía, dilatación, resección de la mucosa, etc.).

En relación con las bandas elásticas, su uso está bien establecido para el control de la hemorragia por varices esofágicas. No está bien establecida su utilidad en la UP dado que la naturaleza fibrosa de la lesión impide en muchas ocasiones aspirar el tejido en el interior del capuchón. La aplicación de bandas es muy eficaz para tratar las lesiones vasculares (fig. 41-2) tipo angiodisplasia, angioma o Dieulafoy en el estómago y el recto. La banda elástica produce isquemia de la mucosa y, en el caso de la lesión de Dieulafoy, la posterior destrucción del vaso por necrosis. El uso de bandas en el intestino delgado y el colon está discutido por el riesgo de posterior perforación tras atrapamiento del peritoneo por la banda, aunque se han comunicado buenos resultados y sin complicaciones mediante la utilización de bajas presiones de succión. El principal inconveniente de las bandas radica en la necesidad de extraer el endoscopio para montar el dispositivo. El capuchón, a pesar de ser transparente, limita la visibilidad y puede dificultar la posterior localización de la lesión sangrante. En estos casos, el marcaje de la lesión previamente a la ligadura puede ser de gran utilidad.

Los endolazos son de gran utilidad tanto en la prevención de hemorragia en pólipos de grueso pedículo, como en los casos de hemorragia pospolipectomía.

## ACTITUD TRAS FRACASO DE LA HEMOSTASIA ENDOSCÓPICA

La actitud ante la recidiva hemorrágica dependerá de la naturaleza y localización de la lesión, así como de la situación y características de cada paciente. En pacientes con HDA

por UP, la recomendación general es llevar a cabo un segundo intento de tratamiento endoscópico, aunque sólo se basa en un único estudio con resultados muy claros a favor del retratamiento endoscópico (reducción de la necesidad de cirugía sin aumentar ni la mortalidad ni el riesgo de complicaciones asociadas al tratamiento endoscópico o a la cirugía de rescate cuando era necesaria). Las alternativas en los pacientes en los que fracasa el tratamiento endoscópico son la cirugía y la embolización arterial por vía percutánea.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La realización de la endoscopia debe hacerse de forma precoz (dentro de las primeras 24 h de ingreso) e inmediata (antes de las 4-6 h) en pacientes con hemorragia grave	1c	A
El tratamiento hemostático no está indicado en pacientes con lesiones endoscópicas de bajo riesgo (úlceras limpias o manchas planas de hematina)	1a	A
Los pacientes con lesiones con sangrado activo, vaso visible no sangrante o coágulo adherido tienen indicación de tratamiento endoscópico	1a	A
La inyección de adrenalina sola no consigue resultados óptimos; por ello, debe asociarse a un segundo método hemostático endoscópico (clips, termocoagulación o esclerosantes)	1a	A

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152:101-13.
- Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:786-99.
- Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology.* 2004;126:441-50.
- Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 1992;102:139-48.
- Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:33-47.
- Lanas A, Calvet X, Feu F, Ponce J, Gisbert J, Barkun A. Primer consenso español sobre el manejo de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. *Med Clin (Barc).* 2010;135:608-16.
- Sung JY, Tsoi KK, Lai LH, Wu JCY, Lau JYW. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut.* 2007;56:1364-72.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Es necesario averiguar cuál es el beneficio clínico real que puede tener el uso de sondas de ultrasonidos para el estudio vascular de la lesión sangrante y la predicción del riesgo de recidiva.
- Deberían investigarse métodos que mejoren el rendimiento diagnóstico (procinéticos eficaces y seguros).
- Ha de detallarse cuál debe ser la conducta ante las lesiones con coágulo adherido que no se desprende con lavado intensivo. Aunque parece que la inyección a través del coágulo reduce el riesgo de recidiva, no hay evidencia ni a favor ni en contra de la utilización de métodos más agresivos (como el guillotinado del coágulo o la movilización con pinza de biopsia).
- Debería clarificarse si es adecuada la realización sistemática del *second-look* endoscópico.
- Existe poca evidencia acerca de la seguridad del uso de bandas elásticas en intestino delgado y colon.
- Deberían desarrollarse nuevos dispositivos hemostáticos, como clips metálicos o de otros materiales que permitan una buena maniobrabilidad (rotación, abrir y cerrar cuantas veces se precise) y aplicación de clips sucesivos.





# Tratamiento endoscópico de lesiones preneoplásicas y tumores digestivos

G. Fernández Esparrach y A. Parra Blanco

## INTRODUCCIÓN

499

En los últimos años el tratamiento de las lesiones premalignas y los tumores digestivos ha experimentado un gran cambio que ha sido propiciado por el desarrollo de nuevos endoscopios que proporcionan mejores imágenes así como por nuevo instrumental endoscópico. Las mejoras técnicas junto con la introducción del concepto de cirugía mínimamente invasiva han animado a los gastroenterólogos a extirpar lesiones más grandes y más profundas, incluso por debajo de la capa mucosa de la pared del tubo digestivo, con una gran eficacia y seguridad.

En este Capítulo se describen las técnicas endoscópicas de resección y se discuten las indicaciones que tienen en la actualidad.

## TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

Las técnicas endoscópicas utilizadas para la resección de lesiones digestivas son, de menor a mayor complejidad: polipectomía, mucossectomía y disección submucosa. En la tabla 42-1 se describen las características técnicas de cada una de ellas y a continuación se explican más exhaustivamente.

### Polipectomía

Es el tratamiento de elección de pólipos sésiles y pediculados y se realiza con la ayuda de corriente eléctrica y utilizando un asa o una pinza caliente; otras veces, cuando son pequeños, se pueden extirpar sin corriente eléctrica. La polipectomía endoscópica permite la extirpación del 90-97% de los pólipos colónicos y puede emplearse también para resecaer pólipos (fundamentalmente pediculados) en otras localizaciones del tubo digestivo.

### Mucossectomía

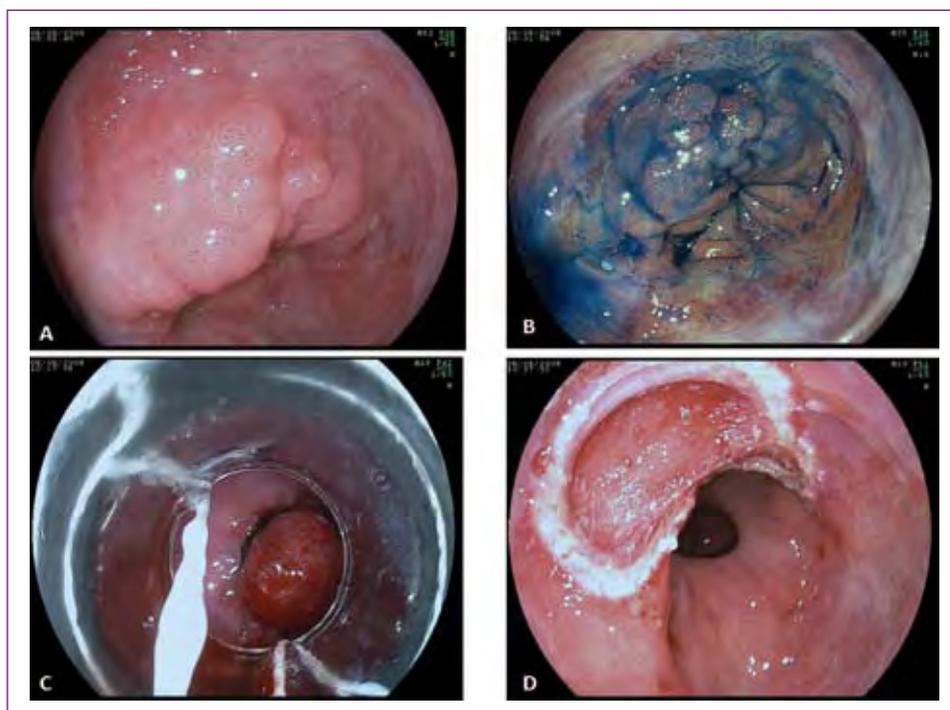
La mucossectomía endoscópica consiste en la resección de porciones de mucosa, tras la inyección previa de líquido en la submucosa (el más frecuente y clásico, suero salino) para facilitar la extirpación completa y prevenir las complicaciones. Se emplea especialmente para lesiones planas, pero la inyección de suero salino en la submucosa también puede emplearse en lesiones polipoides, ya que puede facilitar su extirpación con mayor eficacia y seguridad. Con esta técnica se pueden extirpar en bloque lesiones de hasta

Tabla 42-1 Características de las diferentes técnicas de resección endoscópica

	Polipectomía	Mucosectomía	Dissección submucosa
Lesión	Pólipos pediculados	Pólipos sésiles o planos Tumores submucosos	Pólipos sésiles o planos ¿Tumores submucosos?
Resección en una sola pieza	Sí	No (cuando > 2 cm)	Sí
Inyección submucosa	No	Sí*	Sí
Instrumentos	Asa de polipectomía	Asa de polipectomía Capuchón* Bandas	Bisturí eléctrico

\*No se realiza inyección submucosa ni se precisa capuchón cuando se utiliza la técnica de bandas.

500



**Figura 42-1.** Mucosectomía con bandas. A) Esófago de Barrett con displasia de alto grado. B) La cromoscopia permite delimitar mejor la lesión. C) La lesión queda incluida en el pseudopólipo que se forma con la aplicación de la banda elástica. D) Úlcera en la base de resección de la lesión.

20 mm. Actualmente se utiliza una técnica de succión, ya sea empleando capuchas plásticas exclusivamente o mediante la colocación de bandas elásticas (fig. 42-1). A pesar de que las técnicas de succión son mucho más fáciles de aplicar, con ellas no se pueden extir-

par en bloque lesiones de más de 15 mm. Las técnicas de aspiración no suelen usarse en el colon, por el mayor riesgo de perforación, aunque la técnica de bandas es especialmente útil para la resección de pequeños carcinoides rectales.

### Disección submucosa

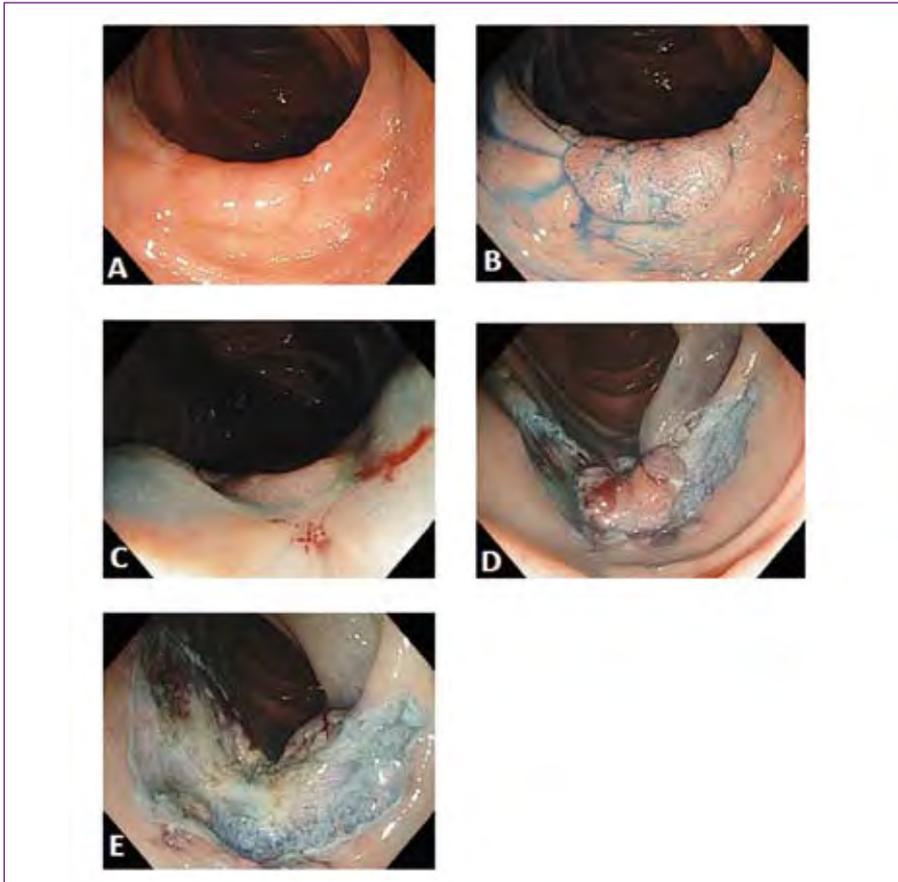
La disección endoscópica submucosa (DES) es una técnica que consiste en realizar inicialmente un corte circunferencial (o en ocasiones semicircunferencial) seguido de la disección de la capa submucosa, para conseguir resecar en bloque lesiones prácticamente sin límite de tamaño. Esta técnica se propuso inicialmente para el tratamiento de lesiones gástricas superficiales, empleando un bisturí con una bola de cerámica en su extremo (“IT-knife”). Posteriormente se han desarrollado nuevos bisturís y accesorios (fig. 42-2), y se ha aplicado en otras localizaciones del tubo digestivo, incluyendo esófago, duodeno y colon. Además de los bisturís, es necesario un completo utillaje que incluye capuchas blandas transparentes para facilitar la disección, y pinzas especiales de coagulación para tratar la hemorragia. Además, para la inyección submucosa se emplean soluciones diferentes al suero salino (ácido hialurónico, glicerina al 10%, metilcelulosa, etc.) con las que la elevación de la mucosa es más duradera. La DES puede considerarse una de las técnicas endoscópicas más complejas, siendo la fase de disección la más difícil de completar y en la que aparecen complicaciones con mayor frecuencia.

Las fases de la DES son: a) identificación del margen de la lesión (habitualmente con la ayuda de cromoscopy); b) marcaje con puntos de coagulación alrededor de la lesión (no necesario en el colon); c) inyección; d) incisión inicial; e) corte circunferencial, o semicircunferencial según los casos, y f) disección (fig. 42-3).

Los expertos recomiendan emplear insuflación con dióxido de carbono en la DES, especialmente en la colorrectal. Esto mejora la tolerancia al procedimiento, y facilita el tratamiento endoscópico de las perforaciones si ocurren, al limitarse la distensión abdominal en comparación con la insuflación habitual con aire ambiente.



**Figura 42-2.** Utillaje endoscópico básico utilizado para la realización de mucosectomía (A) y disección submucosa (B).



**Figura 42-3.** Discección submucosa de adenoma residual-recurrente en el colon ascendente. A) Imagen de endoscopia de alta definición. B) Con índigo carmín al 0,4%. C) Tras la inyección de glicerina al 10% y ácido hialurónico, se comprueba falta de elevación central habitual en este tipo de lesiones. D) Corte circunferencial. E) Tras completar la discección.

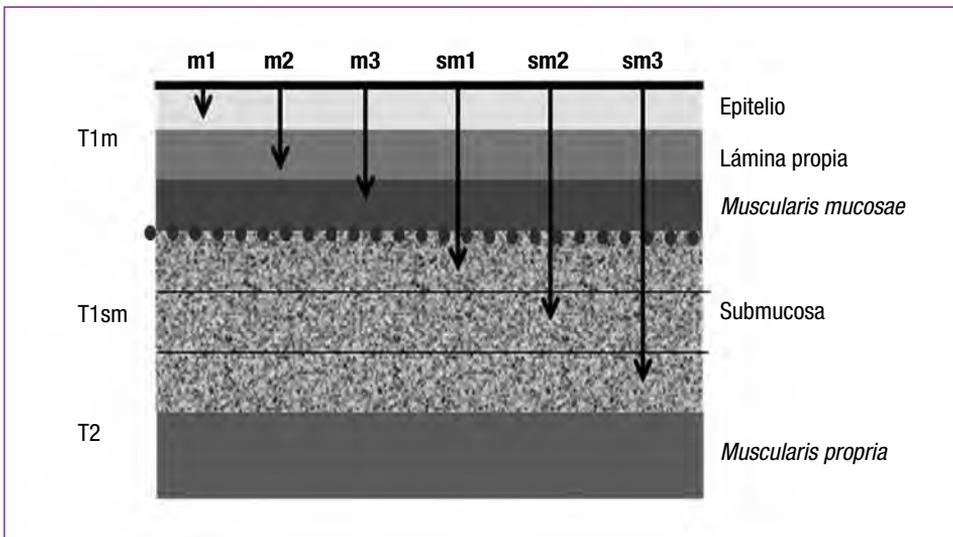
## INDICACIONES

En la tabla 42-2 se describen los tumores digestivos potencialmente susceptibles de tratamiento endoscópico. En líneas generales se trataría de cualquier lesión localizada en la mucosa o en las capas más superficiales de la submucosa (fig. 42-4). A continuación se describen las indicaciones para cada tipo de tumor y la eficacia del tratamiento en cada uno de ellos. Es muy importante resaltar que, ante el diagnóstico de una lesión, es necesario clasificarla (según la Clasificación de París) como lesión polipoide o no polipoide y, dentro de este grupo, como plana elevada, totalmente plana, plana deprimida, o como forma combinada. También existen lesiones ulceradas. La “estadificación” endoscópica es importante porque permite predecir el riesgo de invasión submucosa y de existencia de metástasis ganglionares. Ante lesiones no polipoides es especialmente recomendable el empleo de cromoendoscopia para delimitarlas mejor.

**Tabla 42-2 Lesiones neoplásicas y tumores digestivos potencialmente susceptibles de tratamiento endoscópico**

Lesión	
Adenoma	Pedicularo Sésil Plano
Cáncer precoz	Displasia de alto grado Carcinoma intramucoso Carcinoma con invasión diminuta de la submucosa en ausencia de otros factores histológicos de riesgo
Lesiones subepiteliales	Carcinoide GIST Otros

GIST: tumores del estroma gastrointestinal.



**Figura 42-4.** Descripción de las diferentes capas de la pared del tubo digestivo.

### Adenocarcinoma y carcinoma escamoso de esófago

Las lesiones intramucosas no ulceradas, de hasta 20 mm, sin factores histológicos de riesgo (invasión vascular linfática, infiltración venosa, pobre grado de diferenciación) son susceptibles de resección endoscópica. Las lesiones epidermoides protruidas casi siempre son invasivas y por lo tanto no suelen ser susceptibles de resección endoscópica. Se consideran indicaciones relativas aquellas lesiones de mayor tamaño, y/o en caso de afectación multifocal. En el adenocarcinoma esofágico, en caso de invasión en la pieza de resección

de hasta 500  $\mu$ , sin signos histológicos de riesgo, y con márgenes negativos, puede considerarse el seguimiento sin recurrir a otros tratamientos. Según el grupo de Wiesbaden, con una larga experiencia con 1.059 pacientes con esófago de Barrett (106 con displasia de alto grado, 819 con adenocarcinoma intramucoso y 134 con adenocarcinoma submucoso), la remisión completa después del tratamiento endoscópico (resección o terapéutica fotodinámica) fue del 87% (93,5% si sólo se tienen en cuenta los carcinomas intramucosos). En la neoplasia escamosa, la invasión a la muscularis mucosae ya se asocia a afectación ganglionar en aproximadamente el 8-10% de los casos, duplicándose o triplicándose esta tasa ante la invasión de la submucosa. Por ello la invasión submucosa debe obligar a plantear el tratamiento quirúrgico.

Los estudios comparativos entre la mucosectomía y la DES en lesiones epidermoides han demostrado que la tasa de resección es significativamente mejor con DES en los tumores > 2 cm y presentan menos recurrencias locales (0 frente a 7,9%).

504

### Cáncer gástrico precoz

Las indicaciones clásicas son lesiones no deprimidas de hasta 2 cm y lesiones deprimidas no ulceradas (ni incluso en fase de cicatriz) de hasta 1 cm, excluyendo las lesiones apenas diferenciadas histológicamente. Aunque se han propuesto unas indicaciones ampliadas, éstas sólo deberían contemplarse en centros de referencia en los que empleen la DES como técnica de resección; puesto que, en caso de resecciones en múltiples fragmentos, el diagnóstico histológico sería menos fiable y por lo tanto también el tratamiento.

En el momento actual la DES constituye el método endoscópico de elección para el tratamiento de la neoplasia gástrica precoz en Japón, con una tasa de resección completa del 73-95% y de recurrencia local del 0,7-2% (tabla 42-3).

### Neoplasia colorrectal

Se considera que en las lesiones pediculadas debería intentarse siempre la resección endoscópica. En las lesiones sésiles grandes (> 2 cm) con signos endoscópicos de sospecha de invasión se recomienda la toma de biopsias inicial, especialmente si técnicamente parecen difíciles de extirpar en un fragmento (para posibilitar el correcto diagnóstico histológico). Los pólipos planos elevados suelen extirparse mediante mucosectomía, siendo soluciones como la glicerina al 10%, el gel succinilado, o el ácido hialurónico más duraderas en la submucosa y por lo tanto recomendables en lesiones grandes o de extirpación compleja. Las lesiones denominadas “de extensión lateral no granular” deben extirparse en lo posible en un fragmento por el riesgo de invasión, aunque con frecuencia ésta no se puede anticipar por no existir signos predictivos en superficie. Sin embargo, a pesar de no presentar invasión, la frecuente falta de elevación de estas lesiones (por motivos no esclarecidos) dificulta la consecución de este objetivo. Las lesiones de tipo “en alfombra” (también denominadas “de extensión lateral granular”) pueden extirparse en múltiples fragmentos incluso si son muy grandes, si no existen nódulos > 1 cm, depresiones-ulceraciones u otros signos de invasión. Las lesiones deprimidas > 1 cm presentan invasión a la submucosa en casi el 40% de los casos, por lo que se deben biopsiar y tatuar en caso de sospecha. La existencia de una depresión circular bien delimitada y de zonas protruidas en el seno de una depresión bien delimitada son signos de sospecha de invasión profunda (> 1.000  $\mu$ ).

Las indicaciones de DES colorrectal en los centros expertos en esta técnica son: a) lesiones sin sospecha de invasión submucosa profunda por endoscopia de magnificación; b) de

**Tabla 42-3 Disección submucosa como tratamiento del cáncer gástrico precoz. Series publicadas**

Autores	Oda et al, 2006	Kakushima et al, 2006	Isomoto et al, 2009	Kim et al, 2010	Chung et al, 2010
Lesiones (n)	303	383	589	337	1.000
Tipo de estudio	Retrospectivo, multicéntrico	Retrospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo, multicéntrico
Tiempo (min)	–	80 (8-600)	–	–	–
Resección en bloque (%)	93	91	94,9	91	95
Resección completa (%)	74	–	94,7	73	88
Recurrencia local (%)	2	–	0,7	0,7	–
Cáncer metacrónico (%)	–	–	2,3	4,8	–
Hemorragia (%)	0 (con transfusión)	3,4	1,8	4,7	15,6
Perforación (%)	3,6	3,9	4,5	6	1,2

505

tipo extensión lateral no granular > 2 cm; c) de tipo lateral granular > 3-4 cm, y d) pólipos recurrentes (sobre cicatriz de polipectomía previa) que no se consiguen manejar con técnicas habituales.

En un estudio comparativo retrospectivo en el que se incluyeron 145 lesiones  $\geq$  2 cm tratadas por DES y 228 tratadas por mucosectomía, Saito et al comprobaron que en la DES la tasa de resección en bloque era significativamente superior a la alcanzada por la mucosectomía (el 84 frente al 33%), la recurrencia era significativamente menor (el 2 frente al 14%), y la tasa de perforaciones mayor, aunque no significativamente (el 6,2 frente al 1,3%).

### Tumores carcinoides

La afectación de la *muscularis* propia, el tamaño de la lesión > 2 cm y la localización en intestino delgado son factores de riesgo para la existencia de metástasis. Sin embargo, los carcinoides < 10 mm (que en el recto suponen más del 86% de los casos) son susceptibles de tratamiento endoscópico, siendo el más empleado la mucosectomía con bandas.

### Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Aunque las sociedades oncológicas no contemplan el tratamiento endoscópico de los GIST, podrían ser susceptibles de tratamiento endoscópico las lesiones localizadas en la mucosa o submucosa < 3 cm y que no presenten signos ecoendoscópicos indicativos de malignidad.

## NUEVAS TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS DE RESECCIÓN

Teniendo en cuenta los excelentes resultados reportados con esta técnica en las series japonesas, se plantea la necesidad de introducir nuevos instrumentos de disección para mejorar tanto la eficacia como la seguridad, especialmente cuando la técnica se realiza por manos no expertas.

### Nuevas sustancias de inyección

Para conseguir que la elevación de la submucosa sea lo más duradera posible y evitar así la necesidad de reposiciones y cambios de instrumento, se han utilizado sustancias con mayor viscosidad que el suero fisiológico. El PS 137-25 (LeGoo-endo™, Pluromed Inc, Woburn, EE.UU.) es un polímero con propiedad termosensible inversa de forma que es líquido a temperatura ambiente pero se transforma en gel a 37 °C. En el único estudio publicado por Fernández-Esparrach et al, en el que se realizaron 120 inyecciones submucosas en estómagos de cerdo ex vivo, el PS 137-25 demostró ser más duradero que el suero fisiológico y la metilcelulosa. Después de 120 min, las sobreelevaciones con PS 137-25 no habían cambiado de forma, tamaño o consistencia.

Sumiyama et al han utilizado en 20 pacientes una solución de 2-mercaptoetanol-sulfonato de sodio (mesna) que tiene un efecto químico de ablandamiento del tejido conectivo de la submucosa. Mediante la inyección de 4-12 ml de mesna al 10%, estos autores consiguieron resecar 16 neoplasias gástricas y 4 adenomas gástricos con un tamaño medio de  $38,25 \pm 14,53$  mm con una tasa de resección en bloque del 100% y una media de tiempo de resección de  $21,17 \pm 11,6$  min.

### Nuevos instrumentos

El bisturí híbrido de ERBE (Tübingen, Alemania) tiene la ventaja sobre los bisturís de disección comunes de que aúna dos instrumentos en uno solo: un chorro de líquido ultra fino a alta presión y un bisturí eléctrico. De este modo puede alternarse —sin necesidad de intercambiar instrumentos— la inyección submucosa de fluido con la disección, lo que permite ahorrar tiempo.

Dado que la fase más compleja de la DES es la de disección propiamente dicha, están apareciendo en el mercado dispositivos que permiten traccionar de la mucosa tras haber completado el corte circunferencial, facilitando así la observación del plano de disección.

### Nuevos endoscopios

La utilización de endoscopios flexibles con un solo canal de trabajo tiene numerosas limitaciones a la hora de realizar tratamientos endoluminales como la disección submucosa: sólo se puede usar un instrumento cada vez, el instrumento se mueve al mismo tiempo que la óptica, falta de triangulación e incapacidad de tracción de las estructuras, entre otras. Una alternativa es el endoscopio con 2 canales desviados independientes (R-scope, Olympus) y las plataformas endoscópicas pero, lamentablemente, aún están en fase de evaluación y muy lejos de poder ser utilizadas en la práctica clínica. También serían de utilidad los endoscopios con función *water-jet*, mediante la cual se puede disponer de lavado con un chorro de agua a presión por un canal del endoscopio dedicado a esta función.

Tabla 42-4 Complicaciones de la disección submucosa

	Esófago Fujishiro et al, 2006 n = 58	Cardias Kakushima et al, 2006 n = 30	Estómago Sakushima et al, 2006 n = 383	Colon Saito et al, 2007 n = 200
Duración (min)	–	70 (20-120)	80 (6-800)	110 (15-480)
Tamaño (mm)	38 (11-72)	41 (20-80)	19 (3-85)	38 (20-150)
Resección en bloque (%)	100	100	–	84
Resección completa (%)	78	97	95	70
Perforación (%)	6,90	3,30	3,90	5
Hemorragia grave (%)	0	0	3,40	0
Estenosis (%)	16	3,30	0	0

### Nuevas estrategias de resección

La resección completa de todo el grosor de la pared que contiene la lesión (*full-thickness resection*) es el tratamiento ideal en muchos casos y sería lo más parecido a una resección parcial quirúrgica. A pesar de que se han descrito algunos casos en humanos, sigue siendo una técnica muy experimental y cuyo futuro está íntimamente ligado al desarrollo de sistemas endoscópicos de sutura fáciles de aplicar y seguros.

## COMPLICACIONES

La hemorragia es la complicación más frecuente de la polipectomía, con una incidencia por paciente del 0,3 al 3,6% y del 0,6 al 6,1% por pólipo. Algunos de los factores que se asocian con un mayor riesgo de sangrado son el tamaño del pólipo, el número, la localización y el diámetro de la base. Algunas características de los pacientes —como edad avanzada, hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica— han sido también consideradas como de mayor riesgo. El tratamiento con anticoagulantes (pero no con antiagregantes o AINE) se asocia a un mayor riesgo de hemorragia. En cualquier caso, la hemorragia posresección puede controlarse endoscópicamente en la práctica totalidad de los casos: tanto si es inmediata como diferida.

En el caso de la mucosectomía —y especialmente en la disección submucosa— la complicación potencialmente grave más frecuente es la perforación, con una incidencia del 3 al 7% en función del tamaño y la localización del tumor. Aunque las perforaciones parecen ser más frecuentes al inicio de la curva de aprendizaje, al menos en la DES gástrica, Kakushima et al mostraron que los principiantes en esta técnica pueden realizarla sin una mayor tasa de complicaciones, siempre que estén tutelados por expertos. Las perforaciones posresección pueden tratarse endoscópicamente (mediante clips metálicos) en la mayoría de los casos, sin necesidad de tratamiento quirúrgico, sobre todo si se detectan inmediatamente después de producirse. La hemorragia también es frecuente (2-6%) y algunos de los factores pronósticos son: la localización del tumor en el tercio medio o bajo del estómago, el tamaño y la presencia de úlcera (tabla 42-4). En un estudio reciente realizado por Kim et

al en el que se incluye a 337 pacientes con cáncer gástrico precoz, se demuestra que la presencia de comorbilidad no aumenta el número de complicaciones.

En la disección submucosa gástrica, la coagulación de los vasos visibles al finalizar el procedimiento disminuye la tasa de hemorragia diferida.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La disección endoscópica submucosa es superior a la mucosectomía en cuanto a tasa de resección en bloque y resección curativa y recurrencia local. Sin embargo, requiere más tiempo y se asocia a una mayor tasa de complicaciones	2a	B
Las técnicas de aspiración no suelen usarse en el colon, por el mayor riesgo de perforación, aunque especialmente la técnica de bandas es útil para la resección de pequeños carcinoides rectales	4	D
El empleo de CO <sub>2</sub> durante la disección submucosa mejora la tolerancia y facilita el tratamiento endoscópico de las complicaciones	4	D
Deben clasificarse las lesiones mediante la Clasificación de París, ya que puede ayudar a predecir la existencia de invasión y afectación ganglionar	1c	A
Deben emplearse técnicas de cromosendoscopia en las lesiones de tipo plano del tubo digestivo, especialmente para delimitar el margen y clarificar la morfología	1c	A
El tratamiento endoscópico de los adenomas y el cáncer gastrointestinal superficial no sólo es eficaz y seguro sino que además permite una correcta estadificación de las lesiones	1c	A

508

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ASGE Technology Committee, Kantsevoy SV, Adler DG, Conway JD, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:11-8.
- Fujishiro M. Perspective on the practical indications of endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4289-95.
- Kang HJ, Kim DH, Jeon TY, et al. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:508-15.
- Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, et al. A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electrosurgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:576-81.
- Oka S, Tanaka S, Kaneko I, et al. Advantage of endoscopic submucosal dissection in comparison to endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:877-83.
- Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut.* 2001;48:225-9.
- Pech O, May A, Rabenstein T, Ell C. Endoscopic resection of early esophageal cancer. *Gut.* 2007;56:1625-34.
- 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.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Sería importante disponer de más estudios comparativos entre las diferentes técnicas para las diferentes indicaciones que permitan decidir el método más adecuado para cada tipo de lesión.
- La disección endoscópica submucosa es una técnica muy compleja, con elevada tasa de perforaciones especialmente al principio de la curva de aprendizaje. Debe definirse cuál es la mejor estrategia para entrenarse en esta técnica.
- La complejidad de la disección endoscópica submucosa hace que sea una técnica muy larga. Se necesitan nuevos instrumentos que faciliten la resección de lesiones en menos tiempo pero con gran eficacia y seguridad.
- Sería recomendable disponer de estudios en humanos empleando soluciones de inyección que consigan una elevación de la mucosa muy eficaz y duradera, y que sean seguras.



# Terapéutica endoscópica de las enfermedades biliopancreáticas

M. Pérez-Miranda Castillo y E. Vázquez-Sequeiros

## INTRODUCCIÓN

511

El tratamiento endoscópico de la patología biliopancreática va a depender de diversos factores como su presentación clínica, la patología subyacente del paciente o las alternativas terapéuticas existentes en cada centro.

## PATOLOGÍA PANCREÁTICA

### Pancreatitis aguda

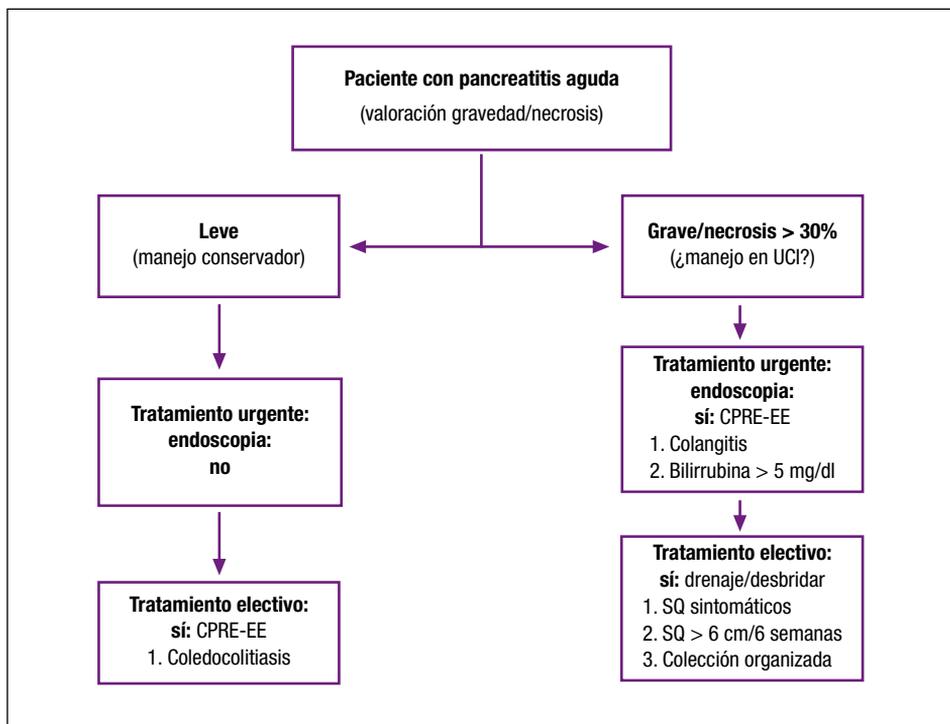
El papel de la terapéutica endoscópica en los pacientes con pancreatitis aguda (PA) es limitado (fig. 43-1).

### *Prevención de infecciones en el páncreas*

En casos de PA grave/necrosante se puede producir infección en la glándula pancreática por traslocación de microorganismos procedentes del tubo digestivo (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, etc.). Este evento se puede prevenir mediante: a) descontaminación selectiva del intestino mediante antibióticos no absorbibles; b) administración de antibióticos por vía sistémica, y c) nutrición enteral (alto contenido proteico y bajo en grasas) mediante colocación de sonda duodenal en las primeras 72 h. La colocación de una sonda lastrada distal al ángulo de Treitz suele requerir por regla general la ayuda de un endoscopio que permita avanzar ésta hasta dicho punto. Suele ser necesario utilizar una pinza de ratón o asa de polipectomía para avanzar la sonda. Para evitar que, tras su colocación, la sonda se movilice hasta la cavidad gástrica, algunos autores aconsejan atar un hilo en el extremo distal de la sonda y fijarlo con un clip hemostático a la pared duodenal. La eficacia de la nutrición enteral se demuestra en un metanálisis (27 estudios prospectivos y aleatorizados) que evidenció que la nutrición enteral reduce la morbilidad asociada con infecciones (riesgo relativo: 0,46; intervalo de confianza del 95%: 0,39-0,74), el tiempo de estancia hospitalaria (3,9 días de media) y la tasa de fallo multiorgánico.

### *Tratamiento endoscópico de las pancreatitis agudas de origen litiasico*

Las indicaciones de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) electiva se describen en el apartado “Coledocolitiasis” de este Capítulo. El tratamiento endoscópico urgente (primeras 24 h) de este tipo de pacientes mediante CPRE y esfinterotomía endos-



**Figura 43-1.** Esquema propuesto para la terapéutica endoscópica en los pacientes con pancreatitis aguda. UCI: unidad de cuidados intensivos; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EE: esfinterotomía endoscópica; SQ: pseudoquiste.

cópica (EE) se suele reservar para: a) PA asociada con colangitis (especialmente en los pacientes con mala respuesta a tratamiento antibiótico), y b) PA grave asociada con ictericia obstructiva (bilirrubina  $\geq 5$  mg/dl). La realización de CPRE urgente en estas 2 indicaciones reduce significativamente la morbimortalidad y la tasa de sepsis de origen biliar (0 frente a 12%) (metanálisis de estudios prospectivos y aleatorizados).

En pacientes con PA recidivante de causa no aclarada se puede realizar EE biliar. Si en este contexto se identifica un páncreas *divisum*, se aconseja realizar esfinterotomía de la papila menor y colocación de prótesis plástica temporal (5-7 Fr) para evitar pancreatitis.

## Pancreatitis crónica

El dolor abdominal epigástrico recurrente es una forma frecuente de presentación de los pacientes con pancreatitis crónica (PC).

### Tratamiento del dolor asociado con la pancreatitis crónica

Lo primero que se deberá plantear es asegurarse de que el dolor sea secundario a PC y no a alguna de sus posibles complicaciones (pseudoquiste, trombosis venosa, etc.) o a otra patología (tumor de páncreas, etc.). Una vez ensayados los tratamientos habituales del dolor de origen pancreático (dieta, evitar el alcohol, administración de enzimas pancreáticas

y analgésicos) sin alcanzar una respuesta adecuada, se planteará la realización de tratamientos más agresivos.

### Bloqueo del plexo celíaco

Véase el apartado “Dolor de origen pancreático: bloqueo del plexo celíaco y neurólisis del plexo celíaco”.

### Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica terapéutica

La PC suele asociar estenosis del conducto pancreático y dilatación retrógrada de éste, lo que provoca dolor por hiperpresión en el conducto pancreático. Su descompresión puede ayudar a reducir el dolor. En casos de estenosis aislada del conducto pancreático se suele recomendar la colocación de prótesis pancreáticas plásticas de 7-10 Fr de diámetro (se aconseja empezar con prótesis de menor tamaño que luego serán recambiadas por otras de mayor tamaño) asociada o no a dilatación de la estenosis con balón neumático de 6-8 mm. Estudios preliminares no controlados han sugerido que, mediante la colocación de prótesis metálicas autoexpandibles totalmente recubiertas (diámetro 8-10 mm) y que pueden ser retiradas endoscópicamente, se puede aumentar la eficacia del tratamiento endoscópico en estos pacientes. La existencia de litiasis en el conducto pancreático puede contribuir al dolor por hiperpresión ductal, por lo que se suele aconsejar su extracción. Las litiasis de pequeño tamaño se extraen con un balón de Fogarty o una cesta de Dormia. Se puede intentar fragmentar las de mayor tamaño con la cesta para facilitar su extracción, pero si no se logra se pueden utilizar técnicas como la litotricia extracorpórea. En pacientes con PC que presenten síntomas, la realización de una esfinterotomía pancreática puede ayudar a reducir la presión en el conducto pancreático y, consecuentemente, reducir el dolor del paciente.

Los estudios existentes sobre este tema (estudios retrospectivos no comparativos y de limitada calidad metodológica) sugieren que la terapéutica endoscópica descrita permite mejorar el dolor en un 65% de los pacientes con PC. El 32% de estos pacientes requerirá cirugía en los próximos 5 años. Los escasos datos procedentes de estudios prospectivos y comparativos sugieren que, en caso de obstrucción del conducto pancreático, el drenaje quirúrgico es más eficaz que el realizado por métodos endoscópicos. En nuestra opinión, dada la complejidad de la terapéutica endoscópica de la PC, sería aconsejable remitir a estos pacientes a centros con experiencia.

### Litotricia extracorpórea con ondas de choque

La administración de ondas de choque permite fragmentar las litiasis intrapancreáticas y facilita su extracción. La litotricia extracorpórea ha permitido mejorar la eficacia de la terapéutica endoscópica hasta en un 62-86% (estudios retrospectivos).

### Cirugía (descompresiva/drenaje o pancreatectomía)

Se reserva para aquellos casos en que el tratamiento convencional y endoscópico han fallado.

## Dolor de origen pancreático: bloqueo del plexo celíaco y neurólisis del plexo celíaco

El plexo celíaco (PCL) (ganglios y fibras nerviosas) se localiza en el nacimiento del tronco celíaco y transmite los impulsos nociceptivos del páncreas. La inyección de sustancias a este nivel puede ayudar a controlar el dolor de origen pancreático:

- Neurólisis del plexo celíaco (NPC): denervación química permanente de los ganglios del PCL.
- Bloqueo del plexo celíaco (BPC): infiltración de efecto reversible y transitorio.

Mientras la NPC se efectúa en pacientes con lesiones tumorales que no van a ser operados, el BPC se realiza en pacientes afectados de patología benigna (como la PC) en los que podría ser necesaria una intervención quirúrgica en el futuro.

La NPC y/o el BPC guiados por ultrasonografía endoscópica (USE) están contraindicados si existe: a) alteración de la coagulación (cociente internacional normalizado > 1,5; plaquetas < 50.000/l), y b) anatomía alterada que impida acceder a los ganglios del PCL. Los pacientes deben ser hidratados con 500-1.000 ml de suero salino antes de la prueba. La NPC/BPC se realiza situando el ecoendoscopio lineal a nivel subcardial, donde se identifica el nacimiento del tronco celíaco y los ganglios del PCL, que serán puncionados con una aguja de 19-22 G, inyectando de forma secuencial el anestésico local (5-10 ml de bupivacaína al 0,25%) y el alcohol 99% (NPC) o el corticoide (triamcinolona [Trigon Depot®] 80 mg/2 ml) (BPC).

La eficacia de la NPC guiada por USE (reducción del dolor y menor uso de opiáceos) se estima que está en torno al 78%, con un descenso en su eficacia a partir de los 6 meses. No se han descrito complicaciones mayores de la NPC-USE, aunque no es infrecuente que los pacientes presenten de forma transitoria hipotensión postural (20%) o diarrea (17%). No existen datos comparativos entre NPC guiada por USE frente a la guiada por radiografía/ecografía/tomografía computarizada (TC). La eficacia del BPC guiado por USE parece ser más limitada (mejoría del dolor en las primeras 4-8 semanas en el 55-59% de los pacientes con PC; persistencia de la mejoría en el 26 y el 10% de los pacientes a las 12 y 24 semanas, respectivamente).

## Colecciones pancreáticas

El drenaje de las colecciones pancreáticas suele indicarse en los siguientes casos: a) pseudoquiste sintomático (clínica secundaria a infección o compresión por el pseudoquiste: dolor abdominal, ictericia, etc.), y b) pseudoquiste > 6 cm a las 6 semanas de evolución (riesgo de trombosis del eje esplenoportal). El drenaje por vía endoscópica es hoy día el método más utilizado por su eficacia y seguridad. Es importante descartar por CPRE o colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) la existencia de estenosis en el conducto pancreático. El drenaje endoscópico por vía transpapilar (colocación de prótesis a través de la papila mayor hasta comunicar el duodeno y el pseudoquiste) no suele ser tan eficaz, prefiriéndose la vía transgástrica/duodenal con la ayuda de un ecoendoscopio (localiza el pseudoquiste y evita puncionar estructuras vasculares adyacentes).

## Técnica

Se punciona el pseudoquiste bajo control USE con una aguja de 19 G (se aspiran 20 ml para realizar cultivos, marcadores tumorales y citología), se introduce a través de la aguja una guía de 0,035 pulgadas sobre la que se avanza un cistotomo con corriente de diatermia y/o un balón de dilatación hidroneumático (6-10 mm), creando una fístula entre el quiste y la luz del estómago/duodeno, por la que drenará el contenido del pseudoquiste. Para evitar que esta fístula se cierre, se aconseja colocar prótesis (plástico frente a metal; rectas frente a doble *pigtail*; tamaño: 8,5-10 Fr y 5-10 cm de longitud). La respuesta del pseudoquiste al tratamiento se monitoriza mediante TC abdominal. Las prótesis se suelen retirar a los 3-6 meses. El drenaje de los pseudoquistes simples guiado por USE es más

eficaz (éxito del 100 frente al 33%) y seguro (complicaciones del 0 frente al 13%) que el drenaje endoscópico ciego. Si el paciente presenta una colección organizada (restos sólidos en su interior), se recomienda realizar un tratamiento más agresivo: a) dilatar la fístula hasta 15-18 mm, colocar 3-4 prótesis plásticas y un catéter nasoduodenal para irrigar (suero salino 500-1.000 ml/día), y b) introducir el endoscopio en el interior de la colección y desbridar endoscópicamente.

## PATOLOGÍA BILIAR

### Coledocolitiasis

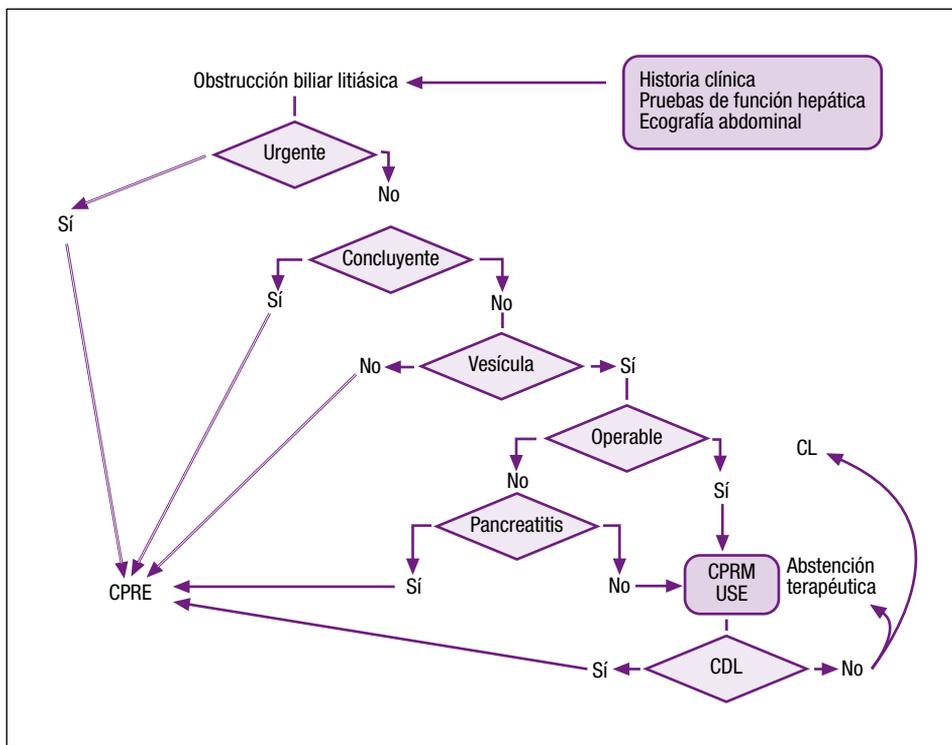
La CPRE con EE es el tratamiento de elección de la coledocolitiasis. Su realización urgente o electiva y la necesidad de USE o CPRM previas dependen de diversos factores (fig. 43-2). La presentación como colangitis con mala respuesta inicial al tratamiento antibiótico o pancreatitis grave requieren la CPRE en 24 h. En los pacientes con alta probabilidad de coledocolitiasis, la CPRM y la USE son superfluas. Los pacientes con probabilidad intermedia o baja de coledocolitiasis y con vesícula in situ, no deberían someterse a CPRE si no se ha demostrado antes por otra técnica menos invasiva la presencia de coledocolitiasis. En los pacientes operables el esquema más común son la CPRM o USE previas a la CPRE preoperatoria, aunque también puede optarse por la CPRE postoperatoria (o menos frecuentemente, intraoperatoria) tras una colangiografía intraoperatoria positiva.

En los pacientes ya colecistectomizados o en aquellos con vesícula in situ no operables (de alto riesgo quirúrgico) que han tenido un episodio de PA, se suele realizar CPRE sin USE o CPRM previas, incluso cuando el perfil bioquímico y ecográfico no sea concluyente de coledocolitiasis (fig. 43-2). Los pacientes colecistectomizados que presentan un nuevo episodio biliar (incluyendo la PA) son candidatos a EE (extraer cálculos residuales, corregir una estenosis de papilar, tratar una lesión posquirúrgica de la vía biliar o una patología previa no diagnosticada antes de la colecistectomía). En pacientes no operables con colelitiasis y antecedentes de PA, la CPRE con EE se indica para la profilaxis de la recidiva de pancreatitis (independientemente de la presencia de recidiva de pancreatitis).

### Técnica y resultados

La tasa de éxito de la CPRE con EE para la coledocolitiasis está hoy día entre el 80 y el 99%, a expensas de una tasa de complicaciones del 5 al 10% (graves: < 3%). La técnica implica la canulación selectiva profunda de la vía biliar. En la última década se han generalizado tasas de canulación superiores al 95% debido a las mejoras técnicas (duodenoscopios, accesorios, guías hidrofílicas y uso del precorte) y a la concentración de la técnica en endoscopistas con un volumen mínimo de 50-100 procedimientos anuales. Tras la canulación selectiva, la EE acompañada de métodos básicos (balones de Fogarty y/o cestas de Dormia) permite la extracción de los cálculos en el 80% de los casos. La litotricia mecánica y la dilatación papilar con balón de gran calibre son los recursos de segunda línea que permiten mejorar las tasas de éxito hasta más del 90%. Por último, la litotricia electrohidráulica, por láser o extracorpórea con ondas de choque permiten fragmentar litiasis de gran tamaño, extraíbles endoscópicamente en casi el 100% de los casos.

La seguridad de la CPRE ha conseguido mejorarse entre otras cosas gracias a evitar su realización cuando la indicación es dudosa (probabilidad de coledocolitiasis baja o intermedia). Estos pacientes, de menor edad y sin ictericia, presentan un mayor riesgo de

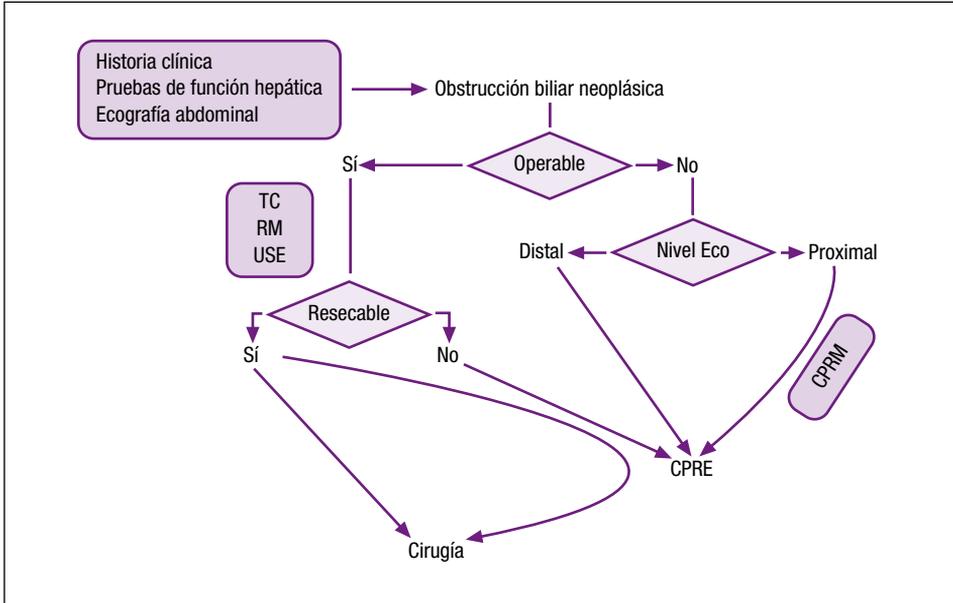


**Figura 43-2.** Abordaje terapéutico de la coledocolitiasis (CDL). CL: colecistectomía laparoscópica; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética; USE: ultrasonografía endoscópica.

complicaciones post-CPRE. La segunda estrategia importante consiste en la colocación temporal de prótesis en el conducto pancreático con fines profilácticos en pacientes con alto riesgo de pancreatitis post-CPRE (p. ej., por haber tenido una canulación difícil), eliminando casi por completo el riesgo de pancreatitis grave, y disminuyendo sensiblemente la incidencia de pancreatitis leve. En el contexto de la coledocolitiasis, se usan también prótesis biliares plásticas ante el fracaso de la extracción. El riesgo de colangitis post-CPRE queda prácticamente anulado (al menos en sus formas graves), y por lo tanto también la necesidad urgente de descompresión mediante abordajes percutáneos o cirugía. Las prótesis biliares favorecen, además, la extracción de la coledocolitiasis por CPRE en un segundo intento transcurridas entre 8-12 semanas, al disminuir el tamaño de los cálculos. Excepcionalmente, en pacientes de altísimo riesgo quirúrgico con limitada expectativa de vida y cálculos complejos, pueden dejarse de forma paliativa definitiva las prótesis, aunque ello conlleva un riesgo anual de colangitis del 10%.

### Obstrucción biliar neoplásica

Los objetivos diagnóstico-terapéuticos de la endoscopia en pacientes con sospecha de neoformación biliopancreática son: a) confirmar su naturaleza (benigna frente a maligna; lesiones neoplásicas susceptibles de tratamiento con quimioterapia como el linfoma);



**Figura 43-3.** Abordaje terapéutico de la obstrucción biliar neoplásica. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética; USE: ultrasonografía endoscópica.

b) identificar si la lesión es resecable, y c) ofrecer la mejor paliación a los pacientes con enfermedad irresecable (aproximadamente el 90% de los pacientes). El algoritmo de abordaje diagnóstico/terapéutico endoscópico (USE ± CPRE) de estos pacientes depende de diversos aspectos, entre los que destacan el grado de extensión de la enfermedad y el riesgo quirúrgico del paciente (fig. 43-3).

### Indicación y resultados

El objetivo principal del tratamiento endoscópico es la paliación de la ictericia obstructiva, que tiene un impacto negativo en la calidad de vida y contraindica la quimioterapia. El drenaje endoscópico (CPRE con inserción de prótesis) es el tratamiento de elección en estos casos, ya que resuelve la ictericia en más del 90% de los casos, con una tasa de complicaciones del 5-15%. Su eficacia es similar a la de la cirugía o el drenaje percutáneo, pero su tasa de complicaciones es significativamente menor. La colocación de una prótesis pancreática en pacientes con cáncer de páncreas que presentan dolor que se exacerba con la ingesta y tienen el conducto pancreático dilatado, puede ser útil para mejorar su control. La inserción de prótesis metálicas expandibles a través de las estenosis duodenales infiltrativas permite recuperar la tolerancia oral en el 90% de los casos, obviando la necesidad de una gástronomyostomía paliativa.

### Técnica

En los ampulomas sin invasión de la muscular, la resección endoscópica (ampulectomía) puede ser curativa. Independientemente de su extensión, la ampulectomía puede practicar-

se con carácter paliativo en pacientes de alto riesgo quirúrgico. En las restantes neoplasias causantes de obstrucción biliar, tanto primarias (cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, cáncer de vesícula) como metastásicas (colon, mama, riñón, pulmón), el tratamiento endoscópico es la inserción de prótesis biliares. Comienza con canulación biliar selectiva profunda y colangiografía, que define el nivel y grado (medido por la dilatación supraestenótica) de la obstrucción. En las obstrucciones proximales deben opacificarse mediante inyección de contraste sólo los segmentos que se puedan drenar. En estos casos, es muy útil una CPRM previa a la CPRE (fig. 43-3), que muestre qué lóbulo/segmentos hepáticos presentan más dilatación y cuáles atrofia. Realizar la exploración con el paciente en supino facilita la lectura de la colangiografía durante la CPRE. Por último, el acceso con guía, repleccionando la vía biliar proximalmente (es decir, no retrógradamente), minimiza el riesgo de contaminar un lóbulo no drenable.

518

Uno de los aspectos técnicos más importantes de la CPRE en esta indicación es la elección del tipo de prótesis. Las 3 variantes principales son las prótesis plásticas, las metálicas y las metálicas cubiertas. Las prótesis plásticas se obstruyen de media a los 4 meses, lo que suele provocar colangitis y la necesidad de llevar a cabo otra CPRE para recambio de la prótesis. Por lo tanto, sólo deben usarse en pacientes con una expectativa de vida muy limitada. Las prótesis metálicas han demostrado unos resultados muy superiores, por lo que resultan costo-beneficiosas. Deben evitarse cuando existan dudas sobre la naturaleza neoplásica de la lesión o la posibilidad de cirugía con intención radical. Las prótesis metálicas cubiertas obtienen los mismos resultados que las no cubiertas, pero a diferencia de éstas pueden extraerse por vía endoscópica, por lo que pueden utilizarse aunque todavía no exista certeza de malignidad o resecabilidad en el momento de la CPRE. El riesgo de obstrucción de ramas laterales en la confluencia de los hepáticos limita su uso a las estenosis distales.

Los resultados de estudios prospectivos y controlados sugieren que el drenaje biliar preoperatorio mediante CPRE no disminuye la incidencia de complicaciones tras la cirugía radical con intención curativa. Los resultados son más desfavorables para el drenaje preoperatorio cuando la cirugía se practica muy precozmente por cirujanos expertos y en la CPRE se realizó implantando prótesis plásticas por endoscopistas con tasas de éxito anormalmente bajas. En la actualidad hay investigaciones en marcha que intentan evaluar si el drenaje preoperatorio de la vía biliar con prótesis metálicas cubiertas, realizado por endoscopistas con mucha experiencia, podría ser útil en este tipo de pacientes. Puesto que el drenaje preoperatorio no ha demostrado unos beneficios claros, se considera que la CPRE no está indicada en aquellos pacientes que estén asintomáticos, presenten una lesión neoplásica resecable o susceptible de quimioterapia neoadyuvante y en los que la cirugía se vaya a llevar a cabo en las 2 primeras semanas. Se desconoce con qué frecuencia se dan en la práctica estas circunstancias ideales. Si los pacientes estuvieran sintomáticos o se espera una demora considerable hasta la cirugía, la CPRE preoperatoria sigue siendo necesaria. Así mismo, si existen dudas en el diagnóstico, el paciente va a recibir quimioterapia neoadyuvante o presenta colangitis/prurito suele indicarse una CPRE para drenar la vía biliar.

### Patología biliar benigna (miscelánea)

Las lesiones biliares posquirúrgicas, las estenosis biliares benignas, la disfunción del esfínter de Oddi (causa importante de "síndrome poscolecistectomía") y ciertas patologías vesiculares pueden ser tratadas mediante CPRE. Entre estas indicaciones menos frecuentes, cabe destacar las fugas y las estenosis biliares posquirúrgicas. En el primer caso, la

respuesta a la EE (con extracción de cálculos residuales si los hay) es cercana al 100% en el caso de las fugas del muñón cístico (las más típicas) con una tasa de complicaciones del 5-10%. Si las fugas son complejas o proximales suelen requerir la inserción temporal de una prótesis biliar plástica, que se retira entre 1 y 2 semanas después de cesar el débito. Las estenosis se tratan mediante EE con dilatación e inserción de un número progresivamente mayor de prótesis plásticas, con recambios electivos mediante una nueva CPRE cada 4-6 meses y durante un período de 1-2 años. Las tasas de resolución definitiva —tras la retirada de las prótesis— oscilan entre el 85 y el 95% (superponibles a las de la cirugía). Aunque es un tratamiento laborioso, prolongado y no exento de morbilidad (10-20%), resulta menos gravoso que la cirugía, ya que las complicaciones son habitualmente leves. Las prótesis metálicas cubiertas podrían acortar el ciclo de tratamiento endoscópico de las estenosis benignas o resolver las refractarias al tratamiento convencional.

Las transecciones ductales completas no son susceptibles de tratamiento endoscópico y exigen reparación quirúrgica. Se recomienda tratar quirúrgicamente las lesiones detectadas durante la propia intervención. La cirugía es también necesaria para resolver los fracasos del tratamiento endoscópico y aconsejable en los pacientes con derivaciones gastroentéricas que dificulten el acceso endoscópico a la vía biliar. Los únicos datos comparativos sobre la eficacia del tratamiento endoscópico y quirúrgico en este tipo de pacientes proceden de estudios de cohortes.

#### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
Colocación de sonda duodenal en las primeras 72 h para alimentación en pacientes con pancreatitis grave/necrosante (prevención de infección pancreática al evitar traslocación bacteriana desde el intestino)	1b	A
Colangiopancreatografía y esfinterotomía biliar urgente (en las primeras 24 h) en pancreatitis aguda grave asociada a colangitis o ictericia obstructiva con cifras de bilirrubina superiores a 5 mg/dl	1b	A
La descompresión endoscópica de la papila menor previene los episodios de pancreatitis aguda recidivante en pacientes con páncreas <i>divisum</i>	1b	A
El drenaje endoscópico del conducto pancreático obstruido es eficaz en el dolor de la pancreatitis crónica en el 65% de los pacientes tratados a los 5 años	1b	A
La neurólisis y el bloqueo del plexo celíaco guiados por ecoendoscopia son técnicas eficaces y seguras para el tratamiento del dolor de origen pancreático	2b	B
El drenaje endoscópico de las colecciones pancreáticas es hoy en día el tratamiento de elección. La ayuda del ecoendoscopio es fundamental en esta indicación, permitiendo aumentar de forma significativa la tasa de éxito terapéutico y reducir las complicaciones	2b	B
La colangiopancreatografía con esfinterotomía endoscópica es el tratamiento de elección de la coledocolitiasis. Está indicada con carácter de urgencia en colangitis con mala respuesta a tratamiento antibiótico	1c	A

La colangiopancreatografía con esfinterotomía endoscópica está indicada de forma electiva en pacientes colecistectomizados o con vesícula in situ no operables por alto riesgo quirúrgico que han sufrido un episodio de pancreatitis aguda biliar	2b	B
La colangiopancreatografía no se justifica para el diagnóstico de coledocolitiasis en pacientes con probabilidad intermedia o baja de coledocolitiasis. Ésta debe confirmarse por ultrasonografía endoscópica o colangiopancreatografía por resonancia antes de proceder a la colangiopancreatografía con esfinterotomía endoscópica para tratamiento	2b	B
La dilatación papilar con balón de gran calibre y la litotricia permiten extraer endoscópicamente las litiasis de gran tamaño en más del 90% de los casos	2b	B
El riesgo de pancreatitis poscolangiopancreatografía disminuye en los pacientes de alto riesgo mediante la inserción profiláctica de prótesis pancreáticas	1b	A
La inserción endoscópica de prótesis metálicas es el tratamiento de elección en la paliación de la ictericia obstructiva secundaria al cáncer de páncreas irresecable	1b	A
El drenaje biliar preoperatorio mediante prótesis plásticas en pacientes con cáncer de páncreas e ictericia no disminuye la incidencia de complicaciones posquirúrgicas si se realiza la cirugía en pacientes sin síntomas obstructivos en las primeras 2 semanas del diagnóstico	1b	A
Los pacientes con cáncer de páncreas resecable tienen indicación de colangiopancreatografía con prótesis plásticas o metálicas cubiertas si empiezan con colangitis o prurito intenso, van a someterse a tratamiento neoadyuvante o la cirugía se demora	1c	A
El 90% de las fugas biliares posquirúrgicas responde a la colangiopancreatografía con esfinterotomía endoscópica y/o inserción de prótesis. El 80% de las estenosis biliares posquirúrgicas se resuelven a largo plazo mediante la dilatación e inserción seriada por colangiopancreatografía de prótesis plásticas	2b	B

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379-400.
- Carr-Locke DL. Overview of the role of ERCP in the management of diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2002;56 6 Suppl:S157-60.
- Carr-Locke DL. Therapeutic role of ERCP in the management of suspected common bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2002;56 6 Suppl:S170-4.
- Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterectomy. *N Engl J Med.* 1996; 335:909-18.
- Hawes RH. Diagnostic and therapeutic uses of ERCP in pancreatic and biliary tract malignancies. *Gastrointest Endosc.* 2002;56 6 Suppl:S201-5.
- Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD004200.

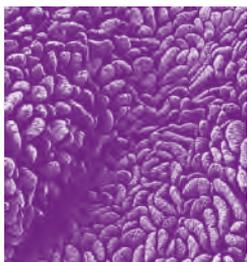
- Rosch T, Daniel S, Scholz M, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy Research Group. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy*. 2002;34:765-71.
- Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2008;68:1102-11.

#### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- La necesidad o no de esfinterotomía biliar en casos de PA recidivante de causa no aclarada y la elección del momento más adecuado para su realización no han sido convenientemente estudiadas.
- Es necesario disponer de estudios prospectivos y comparativos que determinen si las técnicas de neurólisis del plexo celíaco y bloqueo del plexo celíaco guiadas por ultrasonografía endoscópica son superiores o no a las guiadas por técnicas radiológicas.
- Se desconoce cuál es la utilidad real del drenaje endoscópico de colecciones pancreáticas organizadas comparado con las técnicas quirúrgicas habituales.
- La utilidad del drenaje preoperatorio de la vía biliar mediante prótesis endoscópicas es un tema controvertido, de gran importancia clínica y del que lamentablemente sólo se dispone de escasos datos controlados.
- El tratamiento ideal de las fugas biliares es discutido. No se dispone de datos controlados que demuestren la superioridad del tratamiento endoscópico sobre el quirúrgico.



Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas



# Sección VI

## Miscelánea



# Nutrición artificial

E. Cabré Gelada y M.A. Gassull Duro

## MALNUTRICIÓN EN ENFERMEDAD DIGESTIVA. MAGNITUD DEL PROBLEMA

525

La malnutrición energético-proteica (MEP) es una situación muy frecuente en los hospitales. Los pacientes con enfermedades gastrointestinales y hepáticas constituyen un colectivo particularmente proclive a los déficits nutricionales, por cuanto su enfermedad de base afecta a órganos involucrados en la incorporación y metabolismo de los nutrientes. Estudios realizados en nuestro medio han cifrado la prevalencia de MEP en una sala de gastroenterología de un hospital terciario en alrededor del 70% de los enfermos, de los que más de la mitad tiene formas graves o evolucionadas de desnutrición.

Determinadas enfermedades contribuyen especialmente a este hecho. Por ejemplo, entre el 70 y el 100% de pacientes con cirrosis avanzada o neoplasias digestivas (especialmente del tracto superior) presentan MEP. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) también se asocia con gran frecuencia a MEP u otros déficits nutricionales (p. ej., micronutrientes). Otras situaciones, como la pancreatitis crónica grave o los síndromes de malabsorción, se asocian casi siempre a MEP, si bien son enfermedades relativamente poco frecuentes.

Durante años se ha prestado muy escasa atención al diagnóstico y tratamiento de la MEP, hasta el punto de que alguna de las medidas terapéuticas tradicionales en los pacientes digestivos (p. ej., ayuno terapéutico) constituían un verdadero factor de riesgo nutricional. Por fortuna, esta tendencia ha cambiado en los últimos 30 años, en los que ha aumentado el interés de los médicos y otros profesionales sanitarios por los problemas nutricionales, y se han desarrollado las técnicas de nutrición parenteral (NP) y nutrición enteral (NE).

## NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN ENFERMEDAD DIGESTIVA: EVOLUCIÓN DE UN CONCEPTO

En la década de los años setenta, los pacientes gastroenterológicos candidatos a nutrición artificial eran tratados por vía intravenosa, pues se creía que, con toda probabilidad, no iban a tolerar la NE. Los años ochenta proporcionaron evidencias que desmintieron este concepto, de manera que actualmente la NE ya se considera la modalidad de nutrición artificial de elección, incluso en pacientes con enfermedad digestiva. En los últimos años, se está introduciendo el concepto de que, en determinadas enfermedades, la NE tiene capacidades terapéuticas más allá de la simple repleción nutricional. La identificación de los nutrientes específicos responsables de estas acciones terapéuticas (lo que se conoce

como “farmacología nutricional”) ha sido un floreciente campo de investigación nutricional en la última década, y lo seguirá siendo en el futuro.

## Nutrición enteral frente a nutrición parenteral

Siempre que no exista una contraindicación formal, o se documente una intolerancia manifiesta a ésta, la NE debe ser la técnica de nutrición artificial de elección. Este concepto, que es aplicable a cualquier paciente, también lo es a los enfermos gastroenterológicos. Consideraciones económicas aparte (la NE es más barata que la NP), las razones para preferir NE son esencialmente dos; por un lado implica un menor riesgo de complicaciones graves, y por otro, posee efectos tróficos sobre el tracto gastrointestinal de los que carece la NP.

526

### *La nutrición enteral es más segura*

En general, la frecuencia de complicaciones potencialmente graves es mayor con NP que con NE. Hasta hace unos años, la diferencia fundamental entre ambos tipos de nutrición artificial radicaba en el riesgo de sepsis por catéter, inherente a la NP. Aunque últimamente dicho riesgo se ha minimizado, todavía existen diferencias de morbilidad a favor de la NE, sobre todo en lo que se refiere a trastornos metabólicos o alteraciones hepáticas relacionados con la nutrición artificial que son más frecuentes y graves con NP.

### *Nutrición enteral y trofismo gastrointestinal*

Estudios experimentales acerca de la capacidad de adaptación del intestino residual tras la resección intestinal parcial han demostrado que la presencia de nutrientes en la luz del tubo digestivo (lo que se conoce como “nutrición luminal”) es un factor clave en el mantenimiento del trofismo de la mucosa intestinal. La nutrición luminal produce dicho efecto trófico por mecanismos diversos, tales como la estimulación de las secreciones biliares y pancreáticas o la liberación de hormonas gastrointestinales (gastrina, enteroglucagón, *glucagon-like peptide 2* (GLP-2), péptido YY, neurotensina y bombesina). De todos los principios inmediatos (lípidos, proteínas, hidratos de carbono) los lípidos parecen poseer la mayor capacidad trófica. Por otra parte, determinados nutrientes son sustratos específicos para las células del epitelio digestivo, por lo que son particularmente importantes en el mantenimiento del trofismo intestinal. El papel de la inclusión de fibra soluble en las fórmulas enterales destinadas a enfermos con patología digestiva es todavía motivo de controversia.

Es importante matizar, sin embargo, que incluso con NE puede producirse cierto grado de hipoplasia vellositaria, lo que sugiere que la NE total no es absolutamente equivalente a una dieta oral convencional. En otras palabras, no hay que olvidar que la NE total (y, por supuesto, la NP total) son técnicas de nutrición “artificial” que deben reservarse sólo para aquellos casos en que, por el motivo que sea, no es posible cubrir las necesidades nutricionales del enfermo con alimentos convencionales.

## Indicaciones y contraindicaciones de la nutrición enteral en gastroenterología

Sentado el concepto de que la NE es la modalidad de nutrición artificial de elección, hablar de indicaciones de nutrición artificial equivale a hablar de indicaciones de NE. La razón tradicional para administrar NE a un enfermo (sea o no gastroenterológico) es la existencia de MEP moderada o grave, o el riesgo de desarrollarla en poco tiempo, sobre todo si los reque-

Tabla 44-1 Indicaciones de la nutrición enteral en gastroenterología

**Como tratamiento nutricional:**

MEP o riesgo elevado de desarrollarla/imposibilidad de cubrir los requerimientos con dieta oral:

- Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)
- Síndromes de malabsorción/maldigestión
- Síndrome de intestino corto (como coadyuvante a la NP)
- Cáncer digestivo
- Cirrosis hepática avanzada
- Hepatitis alcohólica grave
- Pre y postoperatorio de cirugía digestiva

Necesidad de mantener en reposo determinados tramos del tubo digestivo:

- Fístulas digestivas altas y bajas
- Pancreatitis aguda grave

**Como tratamiento primario de determinadas enfermedades digestivas:**

Encefalopatía hepática crónica  
 “Inmunonutrición”  
 Enfermedad de Crohn activa

527

MEP: malnutrición energético-proteica; NP: nutrición parenteral.

rimientos nutricionales no se pueden cubrir con dieta oral convencional, bien porque estén aumentados o porque la ingesta oral sea difícil o imposible. En la tabla 44-1 se recogen las enfermedades digestivas que con mayor frecuencia conducen a esta indicación.

Una segunda razón para administrar NE en enfermedad digestiva es la necesidad de mantener “en reposo” determinados tramos del tracto gastrointestinal. Así mismo, la NE precoz está indicada, como complemento a la NP total, para favorecer la adaptación intestinal en el intestino corto quirúrgico. Por último, una indicación todavía controvertida de la NE es el tratamiento primario de ciertas enfermedades digestivas (tabla 44-1).

Las contraindicaciones absolutas para la NE (y por tanto indicaciones de NP si se cumple alguna de las condiciones descritas anteriormente) son la perforación gastrointestinal libre y la oclusión completa del tubo digestivo (tabla 44-2). Hay que tener presente que las estenosis intestinales que no son totalmente obstructivas, como las que ocurren en la enfermedad de Crohn, no contraindican a priori la administración de NE. Otra contraindicación importante es el megacolon tóxico, que, salvo en casos muy incipientes, debe ser manejado con NP total. Aunque la mayor parte de fístulas digestivas pueden tratarse con NE, ello no es posible en aquellas originadas en el yeyuno medio, en las que no es factible infundir la solución nutritiva en un punto suficientemente alejado del origen de la fístula. Por último, la hemorragia digestiva aguda es una contraindicación relativa (mientras persista el sangrado activo) para administrar NE.

## OPTIMIZACIÓN DE LA TOLERANCIA A NUTRICIÓN ENTERAL EN GASTROENTEROLOGÍA

La descripción pormenorizada de los diferentes métodos de acceso enteral (sonda nasointestinal, yeyunostomía a catéter, gastrostomía endoscópica percutánea, etc.), selección

Tabla 44-2 Contraindicaciones de la nutrición enteral

Perforación gastrointestinal libre
Oclusión intestinal completa (las estenosis y oclusiones incompletas no son, a priori, una contraindicación)
Megacolon tóxico
Fístulas medioyeyunales
Hemorragia digestiva aguda activa
Intolerancia manifiesta a la nutrición enteral

528

de la dieta-fórmula y técnicas de administración más adecuadas para favorecer la tolerancia, y prevenir las complicaciones de la NE en patología digestiva excederían el propósito y el espacio reservado a este Capítulo.

De todos modos, conviene apuntar algunas directrices generales al respecto. El éxito de la NE, particularmente en patología digestiva, depende en gran medida de prevenir la diarrea asociada a ésta (tabla 44-3). Prolongar al máximo el tiempo de contacto de los nutrientes con la superficie absorbente intestinal es una premisa fundamental para conseguirlo. Ello requiere la infusión continua de la NE, a débito suficientemente lento, con la ayuda de una bomba peristáltica. Por otra parte, hay que evitar que la dieta sea excesivamente osmolar. En este sentido, es importante remarcar que la inmensa mayoría de pacientes podrán recibir una “dieta polimérica estándar” a base de proteína entera (sin hidrolizar), triglicéridos de cadena larga y maltodextrina u otro tipo de hidrato de carbono complejo como fuentes de principios inmediatos, todas ellas con escaso poder osmótico. Sólo en raras ocasiones habrá que recurrir a dietas con péptidos o triglicéridos de cadena media que son más osmólares. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal es una causa frecuente de diarrea asociada a NE, que hay que sospechar y tratar. Es razonable pensar que cualquier aumento súbito e inadvertido de la velocidad de infusión de la dieta en un paciente con enfermedad intestinal pueda provocar más fácilmente diarrea si la infusión se realiza directamente en el duodeno o el yeyuno, que si ésta se hace en el estómago, donde existe el efecto regulador de la válvula pilórica. En general, pues, la infusión pospilórica no parece recomendable, excepto en enfermos con depresión del nivel de conciencia o marcada gastroparesia, que pueden favorecer el reflujo gastroesofágico, la regurgitación y la broncoaspiración.

## LA NUTRICIÓN ENTERAL COMO TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN PATOLOGÍA DIGESTIVA

### Enfermedad inflamatoria intestinal

Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn activas están con frecuencia malnutridos o desarrollan malnutrición durante su hospitalización. Hasta hace pocos años, la nutrición artificial de elección en estos pacientes era la NP total. Esta práctica se basaba en el concepto de que el “reposo intestinal absoluto” y la reducción drástica de la carga antigénica intraluminal en el intestino afectado eran básicos en el tratamiento de estos pacientes.

En los últimos 25 años, se ha impuesto el concepto de que el reposo intestinal absoluto no es imprescindible para el manejo de la EII, puesto que no se han demostrado diferencias en la respuesta al tratamiento específico de los brotes agudos de EII tratados con NP/NE

**Tabla 44-3 Posibles causas de diarrea asociada a nutrición enteral y su prevención**

Causa	Prevención
Velocidad de infusión excesiva	Utilización de bomba peristáltica Infusión intragástrica*
Excesiva osmolaridad de la dieta-fórmula	Evitar sustratos hiperosmolares (péptidos, MCT, etc.)
Administración concomitante de laxantes o procinéticos	Evitar dichos fármacos
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal	Metronidazol oral (250 mg/8 h) en los casos en que éste sea probable (estenosis, asas ciegas, dismotilidad)
Contaminación bacteriana de la dieta-fórmula	Utilizar dietas preparadas comercialmente, en contenedores de gran volumen (para minimizar la manipulación)

\*A menos que exista riesgo de broncoaspiración. MCT: triglicéridos de cadena media.

529

o dieta oral convencional. Es más, las dietas enterales poliméricas, que contienen proteína entera, son bien toleradas por estos pacientes, probablemente mejor que las dietas elementales (a base de aminoácidos libres) o peptídicas, con una carga antigénica mucho menor que aquellas. Estudios controlados en los que se comparaba NE frente a NP como coadyuvante al tratamiento esteroide en pacientes con colitis grave demuestran que ambas son equiparables en cuanto a efecto nutricional y respuesta del brote al tratamiento, pero que la incidencia de complicaciones posquirúrgicas de aquellos pacientes que requirieron colectomía es menor en los enfermos que reciben NE.

Los pacientes con enfermedad de Crohn, que a menudo presentan un curso indolente con actividad inflamatoria persistente, pueden necesitar nutrición artificial durante largo tiempo. En estos casos, la implantación de un acceso digestivo alternativo a la sonda nasointestinal convencional (p. ej., gastrostomía endoscópica percutánea) y la administración de la NE a domicilio pueden ser útiles. Los niños con enfermedad de Crohn, una de cuyas complicaciones es el retraso ponderoestatural, son particularmente susceptibles de ser tratados con NE a largo plazo.

La posibilidad de utilizar NE como tratamiento primario del proceso inflamatorio en la enfermedad de Crohn se discutirá más adelante.

### Fallo intestinal-síndrome de intestino corto

Bajo el concepto de fallo intestinal se incluyen aquellas situaciones clínicas en las cuales la función absorbente intestinal es incapaz de subvenir a las necesidades nutricionales del individuo. El paradigma de fallo intestinal es el síndrome de intestino corto (SIC) que se produce tras la resección intestinal extensa. Sin embargo, algunas enteropatías difusas graves pueden considerarse también como un verdadero SIC “no quirúrgico”, de tal modo que su manejo nutricional no difiere, en términos generales, de aquél.

Durante las fases iniciales del SIC es indudable que la nutrición del paciente debe confiarse a la NP total, pero también existe unanimidad en indicar que el aporte de nutrientes

en forma de NE, siquiera en pequeñas cantidades, debe iniciarse lo antes posible para favorecer la adaptación del intestino residual. Durante la administración de NE en los casos de SIC se deben extremar las precauciones mencionadas anteriormente, encaminadas a prevenir la diarrea asociada a NE. A pesar de que la función pancreática no tiene por qué verse comprometida, en ocasiones puede ser necesario utilizar dietas peptídicas en lugar de fórmulas con proteína entera. El aporte relativo de lípidos e hidratos de carbono dependerá, sobre todo, de la presencia o ausencia de colon. En los pacientes con colon (capaz de fermentar los hidratos de carbono no absorbidos y aprovecharlos desde el punto de vista energético en forma de ácidos grasos de cadena corta) una dieta rica en hidratos de carbono disminuye las pérdidas energéticas fecales, comparada con una dieta rica en grasas, por lo que aquélla está particularmente indicada. Además, la absorción cólica de los ácidos grasos de cadena corta favorece la absorción de sodio y agua, mejorando así la diarrea de estos pacientes. En cambio, en los pacientes sin colon la dieta rica en hidratos de carbono incrementa el débito por la ostomía. La fuente lipídica preferida deben ser los triglicéridos de cadena larga que son los nutrientes con mayor efecto adaptativo. No obstante, los ácidos grasos de cadena larga malabsorbidos poseen efecto catártico a su llegada al colon. Por ello, en los pacientes con colon in situ puede ser útil sustituir parte del aporte lipídico por triglicéridos de cadena media, cuya absorción es más fácil e independiente de la formación de micelas. En estudios de perfusión intestinal se ha demostrado que existe una secreción neta de sodio en el intestino residual de estos pacientes que sólo revierte cuando la concentración intraluminal de sodio alcanza los 80-90 mmol/l. Por ello, se ha recomendado la adición de cloruro sódico a la dieta enteral de estos pacientes en cantidad suficiente para alcanzar dicha concentración. La utilidad de la adición de determinados tipos de fibra dietética (p. ej., pectina) para enlentecer el tránsito intestinal no ha sido suficientemente demostrada en el SIC. Así mismo, la utilización de glutamina o de análogos del GLP-2 como factores coadyuvantes de adaptación intestinal está en fase de investigación.

### Hepatopatía crónica

Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con cirrosis avanzada presentan tasas elevadas de MEP. En estudios a corto plazo, la coexistencia de MEP disminuye la supervivencia intrahospitalaria de los pacientes con cirrosis (con y sin hepatitis alcohólica asociada). Es más, en estudios pronósticos mediante análisis multivariante, la presencia de MEP o la alteración de determinados parámetros antropométricos, se han revelado como factores predictivos independientes de mortalidad, tanto en cirróticos compensados como descompensados. En vista de ello, la terapéutica nutricional debería ser una parte importante del manejo de estos pacientes.

Aunque no existen estudios que comparen ambas modalidades nutricionales, la NE es preferible a la NP en los cirróticos descompensados no sólo por las razones mencionadas anteriormente, sino porque el riesgo de complicaciones sépticas es especialmente elevado en estos enfermos, y porque la carga osmótica de los nutrientes intravenosos obliga a un aporte hídrico relativamente alto que dificulta el manejo de la ascitis. Por el contrario, una dieta enteral hiposódica y con restricción hídrica (y, en consecuencia, relativamente hiperosmolar) es usualmente bien tolerada (siempre y cuando se administre a débito continuo y con ayuda de una bomba peristáltica) y no dificulta el manejo de la ascitis en comparación con la dieta oral convencional. Así mismo, la colocación de una sonda nasointestinal no parece predisponer a la rotura de varices esofágicas, incluso en enfermos con hemorragia reciente por esta causa. La mayoría de dietas enterales destinadas a los pacientes hepatopatas tienen su fuente proteica enriquecida en aminoácidos de cadena ramificada (AACR),

con objeto de mejorar la tolerancia a las proteínas y prevenir el desarrollo de encefalopatía hepática. No obstante, es posible que la mayoría de cirróticos puedan tolerar dietas enterales con aporte proteico estándar. En estudios controlados, la NE se ha mostrado nutricionalmente más efectiva que la dieta oral convencional en cirróticos hospitalizados. El beneficio nutricional de la NE en estos pacientes puede ser debido, al menos en parte, a que la NE administrada mediante sonda garantiza una ingesta dietética adecuada en pacientes como los cirróticos en los que ésta es extraordinariamente deficitaria. En algún estudio, además, la administración de NE se acompañó de una disminución significativa de la mortalidad intrahospitalaria con respecto al grupo alimentado con dieta convencional.

## Cáncer digestivo

Los pacientes neoplásicos, especialmente aquellos con determinados tipos de cáncer digestivo (esófago, estómago, páncreas), presentan con frecuencia MEP que, en ocasiones, puede ser extremadamente grave (caquexia neoplásica). Sin embargo, el papel de la nutrición artificial en el manejo de estos pacientes es todavía motivo de controversia, puesto que no se han podido documentar efectos beneficiosos de manera inequívoca, e incluso la NP se ha asociado a un incremento de la tasa de infecciones. Los estudios controlados que evalúan los posibles beneficios de la NE en el tratamiento de los pacientes con cáncer son particularmente escasos y heterogéneos para sacar conclusiones definitivas. De la información de que se dispone se podría inferir que la NE no tiene un efecto nutricional apreciable en pacientes neoplásicos sometidos a quimioterapia, mientras que parece frenar la pérdida ponderal asociada a radioterapia. No obstante, todos los estudios publicados hasta la fecha han utilizado NE de corta duración. Es posible que la administración de NE a largo plazo, en régimen domiciliario, sea beneficiosa en determinados pacientes con cáncer digestivo, pero no existe ningún estudio controlado que haya evaluado dicha posibilidad.

531

## Preoperatorio y postoperatorio de cirugía digestiva

El soporte nutricional perioperatorio es una de las indicaciones principales de nutrición artificial. En los últimos años, se ha llegado al consenso de que los pacientes quirúrgicos gravemente desnutridos necesitan nutrición artificial preoperatoria y que ésta está, así mismo, indicada en el postoperatorio si la ingesta de alimentos se va a demorar más de 7 días. Sin embargo, como en otras situaciones clínicas, las indicaciones relativas de NP y NE en el paciente quirúrgico se están redefiniendo, de modo que la NE ha ido ganando terreno. De hecho, existen evidencias de que, desde el punto de vista nutricional, la NE y la NP son equivalentes tanto si se administran en el pre como en el postoperatorio. La utilización de vías de acceso enteral pospilórico, como la colocación de una sonda nasoyeyunal o de una yeyunostomía con catéter durante el acto quirúrgico ha facilitado la administración de NE en el postoperatorio inmediato a pesar del íleo gástrico de los pacientes laparotomizados.

## Pancreatitis aguda y sus complicaciones

Uno de los principios en que se basa el tratamiento de la pancreatitis aguda es el mantenimiento del páncreas “en reposo”. Se acepta, en general, que la estimulación de la secreción pancreática es mínima o nula con NP. Por estas razones, la pancreatitis aguda siempre se había considerado una contraindicación para la NE. En teoría, para minimizar el estímulo pancreático con NE, ésta debe infundirse en el yeyuno y, aun así, existe controversia de que esto pueda conseguirse. Sin embargo, en los últimos años se han publicado estudios, tanto

Tabla 44-4 Algunos nutrientes con potencial efecto terapéutico primario

Aminoácidos de cadena ramificada
Arginina
Glutamina
Nucleótidos
Ácidos grasos polinsaturados n-3
Ácido oleico
Fibra fermentable/ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato)

**532** controlados como no controlados, que indican que la NE puede ser tan útil como la NP en la pancreatitis aguda. Un reciente metanálisis de los 8 estudios controlados publicados hasta la fecha concluye que, comparada con la NP, la NE disminuye significativamente la mortalidad, el riesgo de infecciones sistémicas y de fallo multiorgánico, así como las necesidades de cirugía en la pancreatitis aguda. De hecho, las guías clínicas más recientes incorporan la recomendación de utilizar NE como técnica de elección en la pancreatitis aguda grave.

## POSIBLE EFECTO TERAPÉUTICO PRIMARIO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL EN PATOLOGÍA DIGESTIVA

En los últimos años, ha tomado cuerpo la idea de que determinados nutrientes o formas de NE pueden tener efectos terapéuticos más allá de la prevención y tratamiento de los déficits nutricionales (tabla 44-4). Algunos autores han acuñado para este concepto el término de “farmacología nutricional”. Aunque, en la mayoría de casos es prematuro establecer conclusiones o hacer recomendaciones prácticas, es interesante su discusión, ya que probablemente radique ahí el futuro de la nutrición artificial.

### Aminoácidos de cadena ramificada en la encefalopatía hepática

El uso de mezclas de AACR (valina, leucina, isoleucina), tanto por vía parenteral como enteral, en el tratamiento de la encefalopatía hepática puede considerarse el primer intento serio de farmacología nutricional. La eficacia de las soluciones parenterales de AACR en el tratamiento de los episodios de encefalopatía aguda es bien conocida, aunque no superior a la del tratamiento estándar (mucho más barato) con lactulosa. La administración de suplementos enterales de AACR a largo plazo para el tratamiento y prevención de las formas crónicas de encefalopatía hepática tiene a priori más sentido. A pesar de ello, los estudios realizados hasta ahora no permiten obtener conclusiones definitivas, dada su heterogeneidad. Desgraciadamente, en muchos de los estudios, un porcentaje variable de enfermos recibía al mismo tiempo lactulosa. Hasta la fecha, no se han llevado a cabo estudios que comparen AACR por vía enteral frente a lactulosa o lactitol en pacientes con encefalopatía crónica.

Otros autores han propuesto el uso de suplementos de AACR a largo plazo en los cirróticos, no tanto por su potencial efecto sobre el desarrollo de encefalopatía, sino por la acción anticatabólica de estos aminoácidos. Un estudio controlado demuestra que la administración durante un año de este tipo de suplementos es superior a la administración de

cantidades isocalóricas de maltodextrina o isonitrogenadas de lactalbúmina, en cuanto a mejorar la evolución global de los pacientes (definida por el fallecimiento, la entrada en lista de espera para trasplante o el desarrollo de complicaciones). Además, la tasa de hospitalización fue significativamente inferior con AACR que en los otros 2 grupos.

### Nutrientes “inmunomoduladores”

De algunos nutrientes, se tiene evidencia experimental de su capacidad para modular la respuesta inmune (tabla 44-4). Entre éstos cabe citar la arginina, la glutamina, los nucleótidos y los ácidos grasos polinsaturados n-3 (derivados de los aceites de pescado). Sobre esta base, se ha estimulado el desarrollo de dietas enterales enriquecidas en estos componentes. Los primeros estudios controlados frente a NE estandar en pacientes quirúrgicos, críticos o neoplásicos, sugieren que estas dietas mejoran la respuesta inmune y disminuyen la frecuencia de complicaciones infecciosas. Este efecto es particularmente evidente en pacientes quirúrgicos (sobre todo neoplásicos), mientras que es mucho menos consistente en pacientes críticos. Todos estos resultados deben ser, sin embargo, corroborados y ampliados a otras enfermedades antes de poder recomendar en firme el uso de estas dietas.

533

### Nutrición enteral como tratamiento primario de la enfermedad de Crohn

En 1984, se publicó un estudio controlado en el que la administración de una dieta elemental era tan eficaz como los corticosteroides en inducir la remisión en la enfermedad de Crohn activa. Desde entonces, se han hecho varios estudios con dietas elementales (a base de aminoácidos libres), peptídicas y poliméricas con resultados dispares. Todos los metanálisis de los estudios controlados realizados hasta la fecha han coincidido en señalar que, globalmente, el tratamiento esteroide es superior a la NE para curar los brotes de la enfermedad. Sin embargo, es de destacar que la tasa de remisión global obtenida con NE se acerca al 60%, cifra muy superior al porcentaje de remisión espontánea de la enfermedad de Crohn tratada con placebo. Por otra parte, experiencias recientes en pacientes pediátricos sugieren que la NE puede también tener un papel en prevenir la recidiva de los pacientes con enfermedad de Crohn en remisión. Todo ello sugiere que la NE tiene un efecto terapéutico primario, al menos en determinados enfermos. Este efecto no parece depender del grado de hidrólisis de las proteínas (aminoácidos, péptidos, proteína entera). Por otro lado, las dietas utilizadas son muy heterogéneas en cuanto al contenido de otros nutrientes, y bien podría ser que este efecto terapéutico primario se debiera a ingredientes distintos de la fuente proteica. Estudios recientes sugieren que el contenido y tipo de los lípidos de la dieta es probablemente el factor clave en el efecto primario de la NE en la enfermedad de Crohn, aunque la identificación de la composición lipídica idónea todavía está por definir. La caracterización del subgrupo de pacientes con enfermedad de Crohn susceptibles de responder a la NE y la identificación del nutriente o nutrientes responsables del efecto terapéutico primario son los retos de futuro en este campo.

### COMENTARIO FINAL

La administración de NE en muchos pacientes con patología digestiva pone a prueba los conocimientos del gastroenterólogo sobre fisiología y fisiopatología de las enfermedades gastrointestinales, para poder aprovechar al máximo las capacidades absorptivas del intes-

tino enfermo y optimizar la tolerancia a la dieta enteral. A pesar de estas dificultades y de que, en algunas situaciones, faltan estudios controlados que demuestren su preponderancia, la NE debe considerarse como la técnica de nutrición artificial de elección, incluso en estos enfermos. Existen razones de orden fisiológico (efecto trófico intestinal), de seguridad (menor morbilidad) y económico (menor coste) que así lo aconsejan.

La investigación de las posibles capacidades de la NE, o de determinados nutrientes, como agentes terapéuticos primarios en determinadas situaciones patológicas, está abriendo nuevas perspectivas a la NE, particularmente en las enfermedades intestinales. Es de esperar que ello permita, en años venideros, ampliar la lista de indicaciones de la NE en gastroenterología.

### Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
La nutrición enteral es preferible a la nutrición parenteral en la enfermedad inflamatoria intestinal	1b	A
La nutrición enteral es preferible a la nutrición parenteral en la pancreatitis aguda grave	1a	A
La nutrición enteral es preferible a la nutrición parenteral en la hepatopatía crónica	1c	A

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD002837.
- Buchman AL, ed. *Clinical Nutrition in Gastrointestinal Disease*. Thorofare: Slack Inc.; 2006.
- Cabré E. Fibre supplementation of enteral formula-diets: a look to the evidence. *Clin Nutr Suppl*. 2004;1:63-71.
- Cabré E. Nutrition in alcoholic steatohepatitis: more of the same or something new? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:626-31.
- Cabré E, Gassull MA. Nutrición y hepatopatía crónica. *Nutr Hosp*. 1999;14(Supl 2):62S-70S.
- Cabré E, Gassull MA, editores. *Terapia Nutricional en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: ENE Ediciones, 2010.
- DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome (2 parts). *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1386-95 y 1823-32.
- Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:795-806.
- Lochs H, Dejong CHC, Hammarqvist F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr*. 2006;25:260-74.
- Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1792-801.
- Meier R, Beglinger C, Lamer P, et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr*. 2002;21:173-83.
- Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver Disease. *Clin Nutr*. 2006;25:285-94.
- Plauth M, Cabré E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr*. 2009;28:436-44.

- Van Gossum A, Cabré E, Hebuterne X, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* 2009;28:415-27.
- Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD000542.

#### PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- Están por definir las situaciones clínicas que pueden beneficiarse de nutrición enteral suplementada con fibra soluble.
- Aunque los lípidos parecen ser la clave, está por dilucidar el (los) nutriente(s) responsable(s) del efecto terapéutico primario de la nutrición enteral en la enfermedad de Crohn.
- No se conoce con certeza el papel de la glutamina y otros factores tróficos (p. ej., análogos del *glucagon-like peptide 2*) en la promoción de la adaptación intestinal en el síndrome de intestino corto.
- El papel de la “inmunonutrición” en patología digestiva es todavía motivo de controversia.



# Anemia crónica de origen digestivo

F. Bermejo San José y S. García López

537

## INTRODUCCIÓN

La causa más frecuente de anemia crónica en nuestro medio, globalmente considerada, es la patología digestiva. Esto explica que, con frecuencia, los pacientes con anemia sean remitidos al especialista de aparato digestivo para su estudio y tratamiento. En este sentido, la anemia crónica, excepto cuando acontece en el contexto de situaciones muy concretas, se debe investigar siempre porque puede ser causada por enfermedades potencialmente graves. Además, y por motivos análogos, muchas enfermedades digestivas cursan con anemia que va a repercutir muy negativamente en la calidad de vida de los pacientes, y que se debe tratar adecuadamente. Estos aspectos destacan la importancia del manejo de la anemia en la práctica clínica del gastroenterólogo.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La OMS define anemia como la disminución de la concentración de hemoglobina en sangre por debajo de 13 g/dl en el varón y por debajo de 12 g/dl en la mujer.

Se puede clasificar atendiendo a diversos aspectos. En cuanto a la forma de presentación, se puede hablar de “anemia aguda”, habitualmente secundaria a una hemorragia, o “anemia crónica”. Ésta es más frecuente y es de la que trata este Capítulo. En función de su etiopatogenia se puede clasificar la anemia crónica en periférica (regenerativa), secundaria a una destrucción excesiva de los eritrocitos ya formados, o central (arregenerativa), cuando es consecuencia de un defecto en la producción de hematíes en la médula ósea. Este segundo mecanismo es el más habitual y existen varias causas posibles, siendo la más frecuente la falta de hierro. La anemia crónica por déficit de hierro (anemia ferropénica), puede ser debida a un defecto en su absorción o, mucho más frecuente, a un incremento de sus pérdidas. De forma general, las enfermedades digestivas son la etiología subyacente más frecuente. No obstante, hay otras entidades no digestivas que también pueden ser la causa, e incluso la más prevalente en algunas situaciones clínicas concretas, por ejemplo sangrado ginecológico en mujeres en edad fértil (tabla 45-1). Además de la falta de hierro, existen otras anemias también relacionadas con enfermedades digestivas, siendo las más relevantes las debidas al déficit de vitamina B<sub>12</sub> o folatos. Desde un punto de vista práctico, una clasificación muy utilizada es en función del volumen corpuscular medio (VCM), por su sencillez e implicaciones etiológicas (tabla 45-2).

Tabla 45-1 Causas gastrointestinales de ferropenia y anemia ferropénica

**Aumento de las pérdidas de hierro:**

- Neoplasias benignas o malignas: colon, estómago, esófago, intestino delgado
- Enfermedad ácido-péptica: úlcera péptica, esofagitis
- Uso de AINE
- Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn
- Parasitosis intestinal
- Lesiones vasculares: angiodisplasia, estómago en sandía

**Disminución de la absorción de hierro:**

- Enfermedad celíaca, síndrome de Whipple, linfangiectasia, sobrecrecimiento bacteriano, atrofia gástrica, gastrectomía, resección o *bypass* intestinal

538

Tabla 45-2 Clasificación de las anemias según el volumen corpuscular medio (y sus causas más habituales)

**Microcíticas (VCM < 80 fl):**

- Anemia ferropénica
- Talasemia
- Anemia sideroblástica
- A veces enfermedades crónicas (infrecuente)

**Macrocíticas (VCM > 100 fl):**

- Anemias megaloblásticas: déficit de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>
- Alcoholismo
- Insuficiencia hepática
- Síndromes mielodisplásicos y leucemia aguda mieloide
- Reticulocitosis: anemia hemolítica, respuesta a hemorragias o a tratamientos con hierro, ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>
- Fármacos: azatioprina, quimioterapia
- Enfermedades endocrinas: hipotiroidismo
- Aplasia medular (infrecuente)

**Normocíticas (VCM = 80-100 fl):**

- Enfermedades crónicas (la mayoría): infecciones, enfermedades inflamatorias, neoplasias
- Hemorragias agudas
- Anemia ferropénica en fase temprana
- Aplasia medular (la mayoría) e invasión medular
- Síndromes mielodisplásicos
- Insuficiencia renal crónica

VCM: volumen corpuscular medio.

**ASPECTOS BÁSICOS DE LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y ETIOPATOGENIA**

De forma práctica se describirá la actuación sobre la base de las 2 situaciones posibles frente a las que se suele encontrar el gastroenterólogo: paciente remitido al gastroenterólogo para “estudio de anemia” y pacientes con enfermedades digestivas conocidas y que presentan anemia.

**Tabla 45-3** Diferencias en los valores séricos del “metabolismo férrico” entre anemia ferropénica, anemia de enfermedades crónicas y cuadros mixtos

	<b>Anemia ferropénica</b>	<b>Anemia de enfermedades crónicas</b>	<b>Anemia de enfermedad crónica y ferropénica</b>
Hierro	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Transferrina	Aumentada	Disminuida o normal	Disminuida
Saturación de transferrina	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Ferritina*	Disminuida	Aumentada	Normal
Receptor soluble de transferrina	Aumentado	Normal	Aumentado o normal
Eritropoyetina	Aumentada	Normal o poco elevada para el grado de anemia	Aumentada o normal

\*Ferritina; en ausencia de inflamación, valores < 30 ng/ml implica ferropenia. Si hay posible proceso inflamatorio asociado, incluso < 100 ng/ml sugieren ferropenia.

539

## Paciente remitido al gastroenterólogo para “estudio de anemia”

### *Anemia ferropénica*

El hierro se absorbe en el duodeno y el yeyuno proximal. La cantidad absorbida diariamente es sólo la necesaria para compensar sus pérdidas fisiológicas. Este fino equilibrio se rompe fácilmente cuando disminuye su absorción o, con mayor frecuencia, aumentan sus pérdidas, apareciendo ferropenia y posteriormente anemia. La anemia ferropénica típica se caracteriza por ser microcítica, hipocroma (aunque en fase temprana puede ser normocítica) y con una intensa anisocitosis. Los parámetros del “metabolismo férrico” confirman el origen ferropénico: hiposideremia y descenso de la ferritina y del índice de saturación de la transferrina, siendo estos dos últimos los más importantes. En ausencia de inflamación, la ferritina es fiel reflejo de los depósitos de hierro del organismo y su disminución implica de manera inequívoca ferropenia. El descenso de la saturación de la transferrina por debajo del 16% también supone depleción de hierro. No obstante, distinguir la ferropenia de otros tipos de anemia no es siempre tan sencillo. Así, el diagnóstico diferencial más importante se plantea con la anemia originada por procesos crónicos, con la que puede coexistir. La anemia de enfermedades crónicas suele ser normocrómica, normocítica (pero puede ser microcítica), y con reticulocitos bajos. Típicamente la ferritina está elevada y la saturación disminuida, pero no siempre es así. En caso de duda, un parámetro de especial ayuda y que se comienza a emplear con más frecuencia es el receptor soluble de la transferrina (RST), apenas influido por el proceso inflamatorio. Si sus niveles son elevados, el diagnóstico de ferropenia, o al menos de la existencia de un componente ferropénico en la génesis de la anemia, es prácticamente seguro (tabla 45-3). De la misma forma, en ocasiones también puede ser útil la determinación de la eritropoyetina (EPO), disminuida en la anemia de proceso crónico.

Una vez diagnosticada la existencia de una anemia ferropénica es preciso investigar su origen (fig. 45-1), porque puede ser producida por enfermedades de gran significación clínica. En ausencia de síntomas, la edad y el sexo determinan la causa más probable. En las mujeres en edad fértil las pérdidas menstruales excesivas son la causa más frecuente,

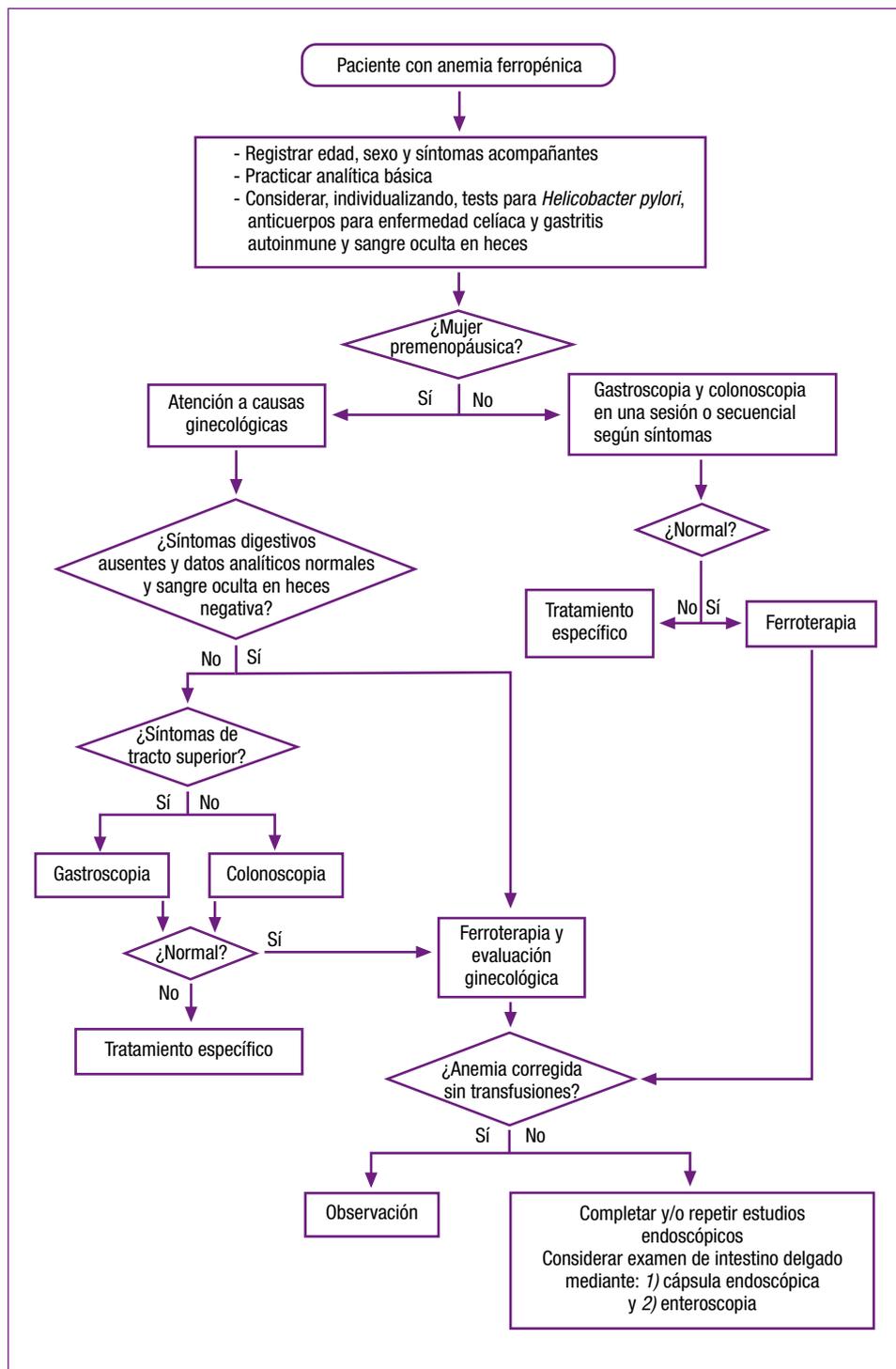


Figura 45-1. Actuación diagnóstica ante un paciente con anemia ferropénica.

mientras que en el varón y en la mujer posmenopáusica, la patología digestiva es la principal. Los aspectos concretos de la investigación etiológica exceden los propósitos de este Capítulo, no obstante es importante destacar:

1. Hasta un 15% de casos tienen lesiones sincrónicas en tracto digestivo alto y bajo, lo que obliga a realizar gastroscopia y colonoscopia, excepto si se diagnostica una lesión tumoral o una enfermedad celíaca en el estudio endoscópico inicial.
2. La realización de test no invasivos (para infección por *Helicobacter pylori*, enfermedad celíaca, gastritis autoinmune, y sangre oculta en heces) puede ser útil sobre todo en mujeres premenopáusicas, en las que el protocolo diagnóstico no está bien establecido. Con ellos se podría orientar la necesidad de llevar a cabo o no estudios endoscópicos.
3. Las técnicas endoscópicas (gastroscopia y colonoscopia) sólo determinan la causa final de la anemia en la mitad de los pacientes.
4. La gastritis por *H. pylori* ha sido implicada como causa de anemia ferropénica refractaria a hierro oral, por el efecto de la infección sobre la secreción de ácido gástrico. La anemia suele revertir tras la erradicación del germen, incluso sin añadir hierro oral. En este escenario clínico y en ausencia de otras causas, estaría justificado la puesta en práctica de una estrategia “test and treat” respecto a la infección por *H. pylori*.
5. La cápsula endoscópica es la técnica de elección para la evaluación inicial del intestino delgado.

541

### Anemia por déficit de vitamina B<sub>12</sub> y/o folatos

La vitamina B<sub>12</sub> se absorbe en los últimos 80 cm del íleon unida al factor intrínseco y mediado por receptores específicos. Existe también absorción por difusión pasiva en todo el intestino delgado, aunque cuantitativamente es mucho menos importante en condiciones habituales. El ácido fólico se absorbe en el duodeno y el yeyuno proximal. El ácido fólico es la forma sintética y el ácido folínico la forma activa. Se debe sospechar la existencia de déficit de vitamina B<sub>12</sub> y/o folatos ante la presencia de macrocitosis, y en individuos malnutridos, alcohólicos o con determinados antecedentes clínicos (tabla 45-4). En estas situaciones, la determinación de niveles séricos es imprescindible. Se consideran valores

Tabla 45-4 Causas de déficit de vitamina B<sub>12</sub> y folatos

#### Déficit de vitamina B<sub>12</sub>:

- Ingesta inadecuada: vegetarianos estrictos, alcoholismo, malnutrición
- Enfermedades gástricas: anemia perniciosa, gastrectomía, gastritis crónica atrófica
- Enfermedades del intestino delgado: síndromes de malabsorción, resección ileal o bypass, enfermedad de Crohn ileal, síndrome de asa ciega
- Enfermedad pancreática: insuficiencia pancreática
- Fármacos: IBP y anti-H<sub>2</sub>, metformina, colchicina, neomicina, colestiramina

#### Déficit de folatos:

- Déficit nutricional: alcoholismo, drogadicción, ingesta inadecuada, alimentos muy cocinados
- Malabsorción: EI, celíaca, síndrome de intestino corto, otras enfermedades de intestino delgado
- Fármacos: metotrexato, trimetoprima, sulfasalacina, fenitoína
- Aumento de los requerimientos: embarazo, lactancia, hemólisis, dermatitis exfoliativa

normales: vitamina B<sub>12</sub> > 300 pg/ml (221 pmol/l) y folatos > 4 ng/ml (9,1 nmol/l). Cuando se encuentran cifras límite (200-300 pg/ml de vitamina B<sub>12</sub>, 2-4 ng/ml de folatos), resulta útil determinar la homocisteína (5-14 µmol/l) y ácido metilmalónico (70-270 nmol/l) séricos:

1. Si ambas pruebas son normales: se excluye un déficit de fólico o vitamina B<sub>12</sub>.
2. Si ambos están elevados: se confirma el déficit de vitamina B<sub>12</sub> (puede haber déficit de folatos).
3. Si los niveles de homocisteína están elevados y los de ácido metilmalónico son normales: existe déficit de folatos (el folato no participa en el metabolismo de este último).

Ante el diagnóstico de anemia megaloblástica por déficit de vitamina B<sub>12</sub>, es imprescindible realizar una gastroscopia con biopsias para descartar la existencia de una gastritis atrófica.

542

### Pacientes con enfermedades digestivas conocidas y que presentan anemia

En algunas enfermedades digestivas la anemia es especialmente frecuente y relevante. A continuación se comentarán los casos más importantes.

#### *Enfermedad inflamatoria intestinal*

La anemia se presenta en más de un tercio de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sus principales causas son la ferropenia, la anemia de proceso crónico, el déficit de vitamina B<sub>12</sub> o folatos, y la mielotoxicidad por fármacos (esencialmente la azatioprina/6-mercaptopurina), aunque no se deben olvidar otras causas infrecuentes como la anemia hemolítica. No obstante, lo más habitual es que se trate de una anemia de génesis mixta, ferropénica y de proceso crónico. La cuantificación del RST y la concentración de EPO, pueden ser de gran utilidad en algunos casos.

#### *Gastritis crónica autoinmune*

Esta entidad conlleva una disminución de la producción de ácido y factor intrínseco que puede ocasionar malabsorción de vitamina B<sub>12</sub> con anemia megaloblástica (anemia perniciosa) y clínica neurológica, pero también malabsorción de hierro. Además de las biopsias, imprescindibles para el diagnóstico, es muy útil la determinación de autoanticuerpos frente al factor intrínseco y anticélulas parietales. Se deben vigilar activamente los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y hierro en estos pacientes y suplementar el déficit en cuanto aparezca. El déficit de hierro puede aparecer años antes que el de vitamina B<sub>12</sub>, sobre todo en mujeres jóvenes, cuyos depósitos de hierro se ven afectados por la menstruación.

#### *Anemia asociada a determinados tratamientos farmacológicos*

Algunos fármacos de uso relativamente habitual en trastornos digestivos pueden producir anemia. Así, la azatioprina y la mercaptopurina pueden originar toxicidad hematológica, por inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos. Lo más frecuente es la leucopenia, seguida de la trombopenia y de la anemia, aisladas o en contexto de pancitopenia. Aunque el desarrollo de macrocitos durante el tratamiento es habitual, la aparición de anemia megaloblástica ocurre en menos de 1% de los casos. Otros fármacos, como la sulfasalazina y sobre todo el metotrexato, pueden producir anemia macrocítica porque interfieren con el

metabolismo del ácido fólico. La incidencia de anemia por metotrexato es muy baja, aunque puede aparecer pancitopenia en el 1% de pacientes. La ribavirina también produce anemia con frecuencia, en este caso hemolítica. Por último, existe controversia respecto al uso crónico de antiseoretos que podría originar déficit de vitamina B<sub>12</sub>.

## TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CRÓNICA

Dos son los pilares esenciales del tratamiento de la anemia crónica: a) la corrección de la causa que la produce, siempre que sea posible, y b) el aporte del sustrato deficitario. Sólo en algunas situaciones, dado el carácter crónico de la anemia a la que se hace referencia, será necesaria la transfusión de sangre. Ésta no es inocua, es un bien escaso y debe reservarse para aquellos casos en los que una anemia grave condicione síntomas clínicos que requieran su corrección inmediata.

543

### Anemia ferropénica

Además del tratamiento específico sobre la causa origen de la ferropenia, el hierro es el tratamiento esencial. Éste se administrará por vía oral, excepto en algunas situaciones en las que se debe emplear la vía intravenosa.

#### *Hierro oral*

Cabe destacar varios aspectos clínicamente relevantes. En primer lugar, aunque es una costumbre extendida su administración en ayunas, pretendiendo una teórica mejor absorción, no hay ninguna evidencia de que esto sea así. Por el contrario, sí disminuye significativamente la tolerancia. La ingestión de zumos con vitamina C podría incrementar la absorción. En segundo lugar, habitualmente se indican dosis elevadas, de 2 o 3 comprimidos diarios de cualquier preparado comercial. Esto no tiene fundamento, puesto que un solo comprimido de los preparados habituales de sulfato ferroso, proporciona mucho más hierro del que el intestino es capaz de absorber en un día. Además, el hierro no absorbido puede regular a la baja la absorción, empeorar la tolerancia al tratamiento, e incluso comportarse como tóxico para la mucosa intestinal. Es fundamental mantener el tratamiento el tiempo necesario. En tercer lugar, todas las sales ferrosas (fumarato, lactato, succinato, glutamato o sulfato) tienen similar biodisponibilidad. El sulfato ferroso se utiliza habitualmente como terapia inicial y, en caso de intolerancia, puede administrarse alguna de las otras sales ferrosas. En ocasiones se recomiendan otras formulaciones (diversos complejos de hierro y proteínas) como sustitutos de las sales ferrosas, aunque no hay evidencia (procedente de ensayos controlados) que demuestre su superioridad en términos de eficacia o tolerancia (tabla 45-5).

El objetivo terapéutico del tratamiento con hierro oral es la recuperación de la anemia, con ascenso de la hemoglobina en 1-2 g/dl cada semana, y la normalización de los depósitos de hierro en 3 o 4 meses.

#### *Hierro parenteral*

##### Indicaciones del hierro parenteral

Incluso utilizado de forma correcta el hierro oral tiene importantes limitaciones. La más importante e intrínseca es su baja potencia y lentitud de acción, debido a su escasa absor-

Tabla 45-5 Recomendaciones de uso del hierro oral

Comenzar por sulfato ferroso (si hay intolerancia valorar otros preparados)  
 Utilizar dosis no elevadas (un comprimido diario de cualquier sulfato ferroso comercial u otro tipo de hierro)  
 Administración tras la comida principal, quizá acompañado de un vaso de zumo, rico en vitamina C  
 Constancia hasta la reposición completa de los depósitos

Tabla 45-6 Indicaciones del hierro por vía parenteral

**Aumento de los requerimientos de hierro:**

- Hemorragia digestiva persistente
- Otros sangrados persistentes

**Necesidad de aporte rápido:**

- Anemia grave, mal tolerada

**Intolerancia o falta de eficacia demostrada al hierro oral:**

- Efectos secundarios gastrointestinales
- Adhesión deficiente al tratamiento
- Malabsorción de hierro oral: enfermedad celíaca, síndrome de Whipple, linfangiectasia, sobrecrecimiento bacteriano, atrofia gástrica, cirugía duodenogástrica (gastrectomía, resección o *bypass* intestinal)

**En la enfermedad inflamatoria intestinal, cuando se da alguna circunstancia de las siguientes:**

- Anemia grave (hemoglobina < 10 g/dl)
- Intolerancia o ausencia de respuesta a la vía oral
- Actividad grave de la enfermedad inflamatoria intestinal
- Tratamiento concomitante con eritropoyetina

ción oral. En segundo lugar, su tolerancia es con frecuencia mala y condiciona el cumplimiento. Esto parece especialmente relevante en el caso de la EII, en la que podría además precipitar un brote. En tercer lugar, y aunque no es lo más habitual, en los casos en los que la ferropenia es debida a una deficiente absorción del hierro (en enfermedades que afectan al duodeno), la vía oral será inadecuada intrínsecamente. Las indicaciones concretas de utilización del hierro por vía parenteral se describen en la tabla 45-6.

### Preparados de hierro parenteral

Las formulaciones iniciales de hierro parenteral (hierro dextrano, gluconato y citrato, presentaciones intramusculares) presentaban muchos inconvenientes. Sin embargo, el hierro sacarosa, gracias a su peso molecular intermedio, aúna una estabilidad importante, liberando el hierro sólo a las proteínas transportadoras fisiológicas, junto con un riesgo muy bajo de reacciones alérgicas, por su menor potencial antigénico. Su eficacia y seguridad están perfectamente demostradas en ensayos clínicos y refrendadas por una amplia expe-

riencia práctica. El único inconveniente del hierro sacarosa es que han de infundirse varias dosis para administrar la dosis total requerida. Más recientemente han aparecido nuevas formulaciones de hierro intravenoso, con las que es posible administrar toda la dosis necesaria en sólo una o dos sesiones. Estos preparados son el hierro carboximaltosa y el hierro dextrano de bajo peso molecular. La experiencia con estas nuevas formulaciones es menor, pero todo apunta a una eficacia y seguridad muy similares.

### Efectos secundarios

Con los “nuevos” hierros intravenosos los efectos secundarios son muy poco frecuentes y casi siempre leves (quemazón en el lugar de venopunción, sabor amargo o metálico, cefalea, náuseas, vómitos, palpitaciones o, más raramente, hipotensión leve, rubor o erupción cutánea, fiebre y dolores musculares). El único efecto adverso grave, serían las reacciones anafilactoides (seudoalérgicas), extremadamente infrecuentes con el hierro sacarosa (se calcula que puede aparecer en 1:20.000 dosis) y posiblemente también con las otras nuevas formulaciones. Podrían presentarse en casos de administración más rápida de lo recomendado o en sobredosis.

### Planificación del tratamiento

Una vez indicado el tratamiento con hierro intravenoso, en primer lugar se estimará qué cantidad necesita el paciente. Así, este déficit férrico total se calcula según la hemoglobina de partida, los depósitos y su peso. Una fórmula sencilla viene dada por la expresión:

$$\text{Déficit total de hierro (mg)} = [\text{peso (kg)} \times (\text{Hb objetivo} - \text{Hb paciente concreto (g/l)} \times 0,24)] + 500 \text{ (depósito aproximado, aunque variable)}$$

donde Hb es hemoglobina, y el 0,24, una constante.

También se pueden seguir las recomendaciones de dosis que figuran en las tablas de las fichas técnicas de estos productos. A modo de orientación, 200 mg de hierro elevarán aproximadamente 1 g/dl la concentración de hemoglobina. En segundo lugar se programará cómo administrar esta dosis total, según la formulación. En caso de utilizar hierro sacarosa, la dosis total se reparte en varias sesiones. La programación de las infusiones (mg administrados por sesión y número de ellas por semana) varía según lo rápido que se necesite revertir la anemia. La pauta más habitual es la administración de 200 mg (2 viales) por sesión, 2 veces a la semana. No obstante, pueden administrarse hasta un máximo de 3 dosis por semana de 300 mg en casos muy concretos. Habitualmente el hierro sacarosa se administra en infusión continua intravenosa, diluido en suero salino a una concentración no inferior a 1 mg/1 ml de solución (p. ej. 2 ampollas en 200 ml de suero salino). El ritmo de infusión no debe superar los 4 mg/min. En la primera dosis que se administra a un paciente, conviene infundir una dosis de prueba (primeros 25 ml de la solución en 15 min). Si no hay problemas, el resto se infundirá al ritmo habitual, en 45-50 min. Durante la infusión se tomarán las constantes cada 30 min, excepto en la primera dosis que será más frecuentemente y tras ella, el paciente permanecerá en torno a 1 h en observación, manteniendo un acceso venoso. En caso de utilizar hierro carboximaltosa, si el déficit total es < 1.000 mg (y esa dosis no supera el tope máximo de 15 mg de hierro por kg de peso paciente), se administrará en dosis única. Si es > 1.000 mg, se administrará en varias sesiones (habitualmente 2), separadas una semana entre sí. Las ampollas que se utilizan son de 500 y 1.000 mg, aunque también existen de 100 mg, si se requieren para dosis intermedias.

La dosis programada por sesión se infundirá preferiblemente en perfusión continua, en 30 min, en suero fisiológico. La dilución nunca será  $< 2$  mg/ml de solución, por lo que la dosis entre 500 y 1.000 mg se diluye como máximo en 250 cc de suero salino. No es necesario utilizar una dosis de prueba en la primera sesión, las constantes se tomarán con frecuencia similar y unos minutos después de la administración es posible el alta. Finalmente, en caso de utilizar hierro dextrano de bajo peso molecular es posible administrar hasta 2.000 mg por sesión, pero requiere una infusión muy lenta (varias horas) y quizá existe un riesgo ligeramente superior de reacciones seudoalérgicas. Independientemente del hierro utilizado, el control analítico se practicará al menos 10-15 días después de la última infusión. Si no hay respuesta al tratamiento hay que reconsiderar la etiología de la anemia y la necesidad de otras terapias, en especial la EPO.

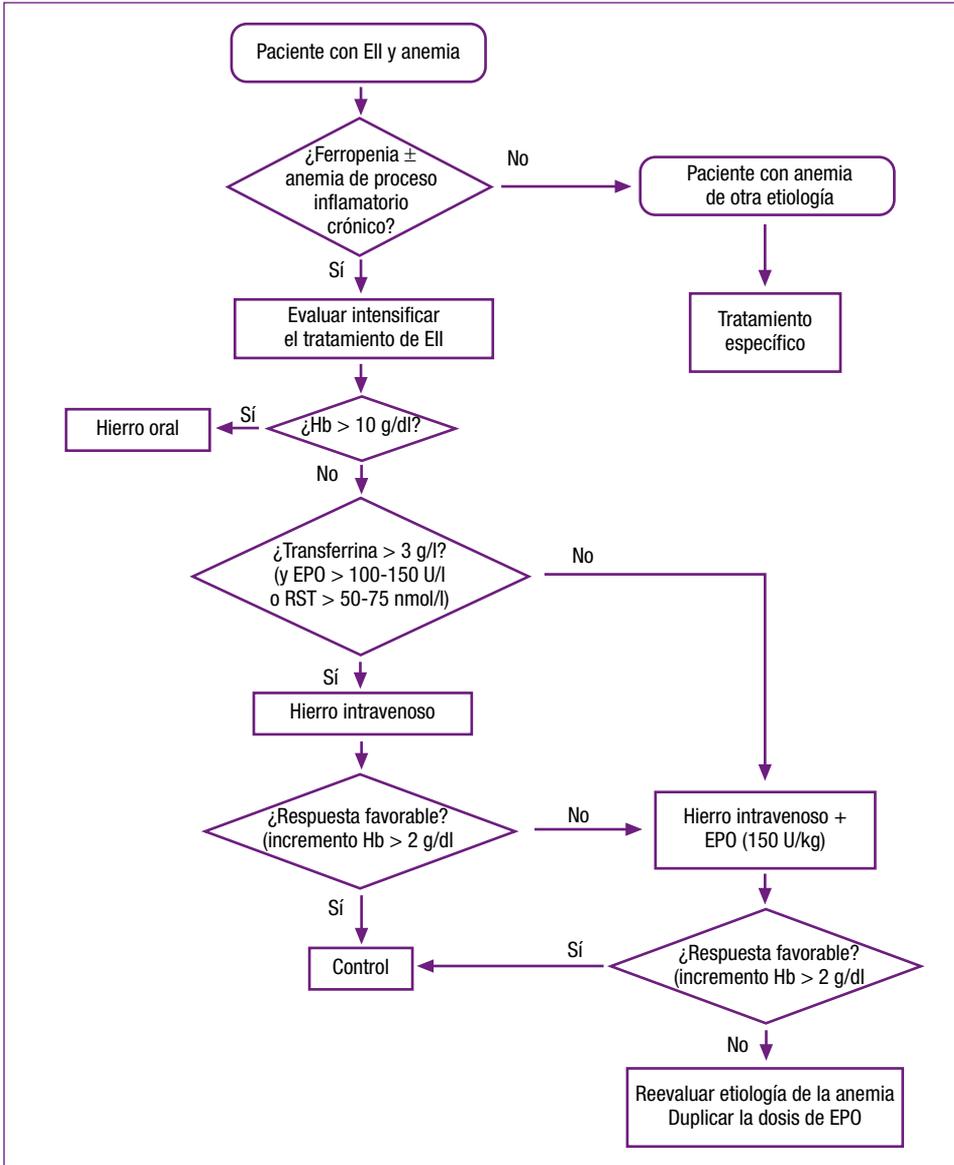
## 546 Anemia por déficit de vitamina B<sub>12</sub> y folatos

La administración de vitamina B<sub>12</sub> para corregir su déficit se ha realizado clásicamente por vía intramuscular. La pauta habitual consiste en una dosis diaria de 1 mg (1.000 µg) al día durante una semana, seguido de una inyección semanal durante 4 semanas, para luego continuar con administraciones mensuales durante el resto de la vida si la causa del déficit persiste, como sucede en la anemia perniciosa. Este tratamiento no presenta efectos adversos importantes, salvo los derivados de la vía utilizada. La vía parenteral es necesaria en todos aquellos casos en que exista afectación neurológica grave.

Como han demostrado varios ensayos controlados, una alternativa a la vía intramuscular es la administración de dosis altas de cobalamina oral (1.000-2.000 µg/día), dado que un 1-2% de ella se absorbe pasivamente en el intestino, sin precisar factor intrínseco ni integridad del íleon terminal. Así se lograría cubrir las necesidades diarias de vitamina B<sub>12</sub> que son de 2 µg. Es esencial que el preparado comercial que se utilice tenga estas dosis de B<sub>12</sub>, algo que en nuestro medio sólo cumplen algunos de ellos. La administración oral tiene un mayor riesgo de incumplimiento por el paciente, para el que una inyección al mes puede resultar más sencilla que la toma diaria del medicamento oral, pero evita la incomodidad de las inyecciones.

El control del tratamiento debe realizarse a los 2-3 meses, mediante hemograma y niveles de vitamina B<sub>12</sub>. En pacientes que no respondan a la terapia oral, la vía intramuscular es inevitable. A la semana de iniciar el tratamiento se produce un aumento de reticulocitos, y hacia el décimo día una disminución del VCM y una elevación de hemoglobina, que se normalizan en los 2 primeros meses. En los casos con anemia grave, la producción intensa de glóbulos rojos tras el inicio del tratamiento puede originar ferropenia e hipopotasemia, que pueden precisar de suplementación y un estrecho control analítico.

El déficit de folatos se trata con preparados orales de ácido fólico que contienen dosis suficientes ( $\geq 1$  mg) para administrar una sola toma al día. Estas dosis son superiores a las recomendadas en la prevención del déficit en alcohólicos, mujeres antes de la concepción y enfermos en tratamiento con fármacos que interfieren en el metabolismo de los folatos. El ácido folínico no aporta ventajas respecto al fólico y el coste económico de los preparados comerciales es muy superior. Antes de iniciar el tratamiento de una anemia megaloblástica con ácido fólico es necesario excluir la existencia de un déficit de cobalamina, dado que el ácido fólico puede revertir parcialmente las alteraciones hematológicas, aumentando los requerimientos de cobalamina, lo que agravaría las manifestaciones neurológicas. Ante la duda, tras la obtención de muestras de sangre, puede iniciarse tratamiento con ambos (fólico y vitamina B<sub>12</sub>) hasta que se disponga de los resultados. La duración del tratamiento oscila entre 2 y 4 meses, excepto si la etiología del déficit no se puede corregir.



**Figura 45-2.** Tratamiento de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Hb: hemoglobina; RST: receptor soluble de la transferrina; EPO: eritropoyetina.

## Anemia en situaciones especiales

### Enfermedad inflamatoria intestinal (fig. 45-2)

Se deberán tener en cuenta 2 particularidades del tratamiento de la ferropenia en estos pacientes: a) el hierro oral se tolera especialmente mal en la EII e incluso podría producir brotes, por lo que incluso en anemias moderadas se indicará el hierro intravenoso, y

b) puede existir, por el proceso inflamatorio crónico, un déficit funcional de hierro asociado que puede requerir del empleo de EPO para revertirlo.

Aunque hay opiniones diversas, se recomienda que los pacientes con anemia ligera o moderada (Hb > 10 g/dl) sean tratados con hierro oral si lo toleran adecuadamente. En este caso, el hierro oral ha demostrado su eficacia en un 80% de los pacientes en un estudio reciente en nuestro medio. Si el hierro oral no es eficaz o la anemia es más importante (Hb ≤ 10 g/dl) se debería indicar la vía intravenosa. La mayoría de pacientes responderán al tratamiento sólo con hierro intravenoso. Aquellos que no lo hagan (1/3 aproximadamente), responderán casi en su totalidad a la adición de EPO. En estos casos lo que hace la EPO es dirigir el hierro intravenoso hacia la eritropoyesis y no hacia los depósitos. Los enfermos con niveles bajos de transferrina, RST y EPO, podrían ser candidatos a tratamiento combinado con hierro y EPO desde el principio. En la práctica se puede recomendar el tratamiento combinado si la transferrina es < 3 g/l. En estos casos (y en los que transcurrido un mes no exista respuesta al hierro parenteral), se añadirán al tratamiento 150 U/kg s.c. de EPO, 3 veces por semana, hasta conseguir el objetivo terapéutico. Los raros casos que no respondan, podrán beneficiarse habitualmente del aumento de dosis de EPO, descartadas de nuevo otras causas de anemia coexistentes. Se suspenderá el tratamiento con hierro intravenoso si aparecen datos de infección activa (p. ej., un absceso) o el índice de saturación de transferrina supera el 50%. Después del tratamiento se debe monitorizar periódicamente al paciente, mediante hemograma y metabolismo férrico, dado que la reaparición de la anemia es muy habitual. Los niveles de ferritina postratamiento por encima de 100 ng/ml disminuyen la probabilidad de recidiva. Algunos pacientes pueden precisar la administración de hierro intravenoso a intervalos regulares para prevenir la recidiva del déficit de hierro.

548

### Pacientes con tratamientos farmacológicos concretos, causantes potenciales de anemia

En pacientes tratados con fármacos que pueden originar alteraciones hematológicas, se deben realizar los controles correspondientes para detectarlos y tratarlos precozmente. La periodicidad de los controles depende del medicamento empleado y el tiempo de utilización; generalmente serán más estrechos al inicio y después menos, habitualmente trimestrales, mientras se tome el fármaco. A continuación se describen algunos aspectos concretos de los fármacos más habituales.

#### *Recomendaciones para la terapia con azatioprina o mercaptopurina:*

- Es recomendable determinar niveles de tiopurina metiltransferasa (TPMT) antes de iniciar el tratamiento. Si la TPMT < 5 U/ml, se evitarán estos agentes por riesgo alto de mielotoxicidad.
- En caso de uso concomitante con alopurinol (inhibidor de la xantinoxida), se debe reducir la dosis de azatioprina al 25-50% de la normal.

#### *Recomendaciones para la terapia con metotrexato:*

- Añadir ácido fólico: 1-5 mg al día (excepto el día que se toma metotrexato) o 10 mg en dosis única semanal. También recomendable en pacientes con sulfasalazina.
- Evitar el uso concomitante de fármacos que puedan disminuir los niveles de folatos (trimetoprima).

En caso de aparición de aplasia grave por fármacos se debe suspender el tratamiento y en muchos casos estará indicado el ingreso hospitalario. Puede ser preciso el uso de fac-

tores estimulantes y transfusiones sangre. En el caso de metotrexato, se ha utilizado ácido fólico 20 mg/6 h i.v. hasta que los niveles de fármaco en sangre sean indetectables.

### Anemia tras cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica por obesidad mórbida, independientemente de la técnica empleada, puede provocar problemas nutricionales que pueden conducir a anemia si no son suplementados. El déficit de vitamina B<sub>12</sub> es originado por el déficit de factor intrínseco y por una menor ingesta de carnes y otros alimentos, y suele ser necesaria la aportación de vitamina B<sub>12</sub> habitualmente por vía parenteral. Puede aparecer con cualquiera de las técnicas quirúrgicas, aunque es más común en el *bypass* gástrico que altera la fisiología de la vitamina B<sub>12</sub>. El déficit aparece un año o más después de la cirugía, puesto que los depósitos corporales son sustanciales. El déficit de hierro es más frecuente en la cirugía que provoca exclusión de duodeno que en los enfermos sometidos a derivación biliopancreática (menos del 5% de los pacientes). Aparece más frecuentemente en mujeres premenopáusicas favorecido por las pérdidas menstruales. En algunas ocasiones, el hierro parenteral será imprescindible. Por otra parte, la obesidad mórbida puede comportarse como “proceso crónico inflamatorio” con las consiguientes alteraciones del metabolismo férrico e implicaciones terapéuticas.

Por todo lo descrito, se recomienda la monitorización periódica del metabolismo férrico y de la vitamina B<sub>12</sub>, además del ácido fólico, tras la cirugía bariátrica.

549

### Anemia en pacientes oncológicos digestivos

Los pacientes con cáncer digestivo con frecuencia presentan anemia, esencialmente de proceso crónico, que suele estar asociada a ferropenia por pérdidas hemáticas crónicas y/o agudas. Su corrección previa a una intervención programada puede ser muy útil y evitar transfusiones. Aunque no hay una pauta única recomendada, el hierro oral o intravenoso, la vitamina B<sub>12</sub> y/o ácido fólico y a veces la EPO conseguirán en muchos casos incrementar la tasa de hemoglobina.

## Resumen de las recomendaciones terapéuticas con nivel de evidencia científica (EC) y grado de recomendación (GR)

Recomendaciones terapéuticas	EC	GR
<p><b>Anemia ferropénica</b></p> <p>Hierro oral: sales ferrosas, una única toma al día, después de una comida. Considerar en algunas circunstancias otros preparados de hierro oral</p> <p>Hierro parenteral: indicado si elevados requerimientos, necesidad de aporte rápido, intolerancia o ineficacia del hierro oral o EII con anemia <math>\geq</math> moderada</p> <p>Forma de uso del hierro parenteral:</p> <p>1) Calcular el déficit de hierro en mg: Déficit total de hierro (mg) = [peso (kg) x (Hb objetivo - Hb paciente concreto (g/l) x 0,24)] + 500</p> <p>2) Administrarlo según pauta recomendada de acuerdo con el preparado empleado</p>	1b	A

<b>Anemia por déficit de vitamina B<sub>12</sub></b> Pauta clásica vía intramuscular: vitamina B <sub>12</sub> 1.000 µg /día 1 semana, seguido de 1.000 µg semanales 4 semanas, seguido de 1.000 µg cada 1-3 meses mientras persiste la causa Alternativa: 1.000-2.000 µg/día p.o.	1b	A
<b>Anemia por déficit de folatos</b> Ácido fólico a dosis ≥ 1 mg/día vía oral de 2-4 meses	1b	A
<b>Anemia por enfermedad inflamatoria intestinal</b> Hb > 10 g/dl: hierro oral. Además, fólico y vitamina B <sub>12</sub> si fuera preciso Hb ≤ 10 g/dl: hierro parenteral (véase arriba). Si no responde en 4 semanas (normalización de la Hb o cuando menos incremento ≥ 2 g/dl) añadir EPO. Podría indicarse asociada desde el inicio si transferrina < 3 g/l. Dosis de EPO: 150 U/kg, s.c. 3 veces por semana	1b	A
<b>Anemia asociada a fármacos</b> Azatioprina o mercaptopurina: según gravedad disminuir dosis temporalmente o suspender el fármaco Metotrexato: prevenir con suplementos de ácido fólico. Según gravedad disminuir dosis temporalmente o suspender el fármaco. Si es grave ácido folínico intravenoso En cualquier caso de anemia grave, valorar uso de factores estimuladores y tratamiento de soporte habitual	1c	A
<b>Anemia en cirugía bariátrica y enfermos oncológicos</b> Reposición de vitamina B <sub>12</sub> , fólico y hierro según necesidades		

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4638-43.
- Erichsen K, Hausken R, Ulvik J, Svardal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated antioxidant status in patients with Crohn Disease. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:543-8.
- Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial.* 2000;13:381-4.
- Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004;1190-7.
- Gasche C, Walhoer T, Feichtenschlager T, et al. Response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2382-7.
- Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:142-50.
- Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Pérez-Calle JL, Rodríguez R, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: haematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1485-91.
- Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2000;46(Suppl IV):1-5.
- Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lidenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood.* 1998;92:1191-8.
- Oldenburg B, JC Koningdberg, GP Van Berge, BS Van Asbeck. Review article: Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;14:429-38.
- Sandborn. Erythropoietin for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1997;112:660-1.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-23.
- Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci.* 2010;55:548-59.

## PUNTOS DE INCERTIDUMBRE

- El protocolo diagnóstico de la anemia ferropénica en mujeres premenopáusicas no está definido. El papel de los tests no invasivos (detección de infección por *H. pylori*, enfermedad celíaca y sangre oculta en heces entre otros) no está bien establecido.
- Existe una menor experiencia clínica con las nuevas formulaciones de hierro intravenoso, con las que es posible administrar dosis mucho más altas por infusión, pero todo apunta a una eficacia y seguridad muy similares a las del hierro sacarosa.
- Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que presentan anemia leve ( $Hb > 10$  g/dl), pueden ser tratados con hierro oral si lo toleran adecuadamente. No obstante, algunos expertos sugieren tratar ya de entrada a estos pacientes con hierro intravenoso. Se desconoce si esta estrategia pudiera ser coste-efectiva.

