



Servicio de Gastroenterología
Hospital San Martín de La Plata

RESIDENCIA 2013

CONDUCTAS EN
Gastroenterología
Edición 2013



Dexopral[®]
Dexlansoprazol



Servicio de Gastroenterología
Hospital San Martín de La Plata

RESIDENCIA 2013

CONDUCTAS EN Gastroenterología

Edición 2013



PROLOGO

Es un orgullo para mí escribir las primeras palabras de la edición 2013 de este libro. Antes de escribir este prologo me preguntaba: ¿Cuál podría ser la razón para escribir un libro? ¿por qué tanta energía invertida?

Creo que la educación es la mejor opción que el hombre tiene para elevar su expectativa y calidad de vida.

A lo largo de nuestra formación hemos recibido el apoyo, la palabra, el consejo de nuestros maestros, quienes con su presencia y su ejemplo nos muestran el camino, son aquellos que día a día, humildemente y en silencio dan todo lo suyo.

Todo nació de la mano de la inspiración de un ex – residente de nuestro servicio quien tengo el gusto de conocer, el cual posee un instinto único de buscar respuestas en medicina.

Este libro está elaborado por residentes y médicos jóvenes bajo la atenta supervisión de aquellos que tienen más rodaje en nuestra especialidad, nuestros formadores directos y otros, que tan gentilmente aceptaron nuestra invitación a sumarse. Se han ampliado y actualizado los capítulos de ediciones anteriores y agregado otros, con la intención de abarcar la mayor cantidad de temas posibles.

Nuestro trabajo tiene con objetivo ayudar a nuestros colegas que, en el consultorio, en la guardia o en la sala necesitan una respuesta rápida a su interrogante y así realizar un manejo óptimo de la patología que compromete a su paciente.

La energía que invertimos para concretar estas sistemáticas, no se puede cuantificar, pero estoy convencido que de que nosotros, los jóvenes, tenemos mucho que aportar, que decir y sobre todo que hacer. Por eso desde el primer día en que empezó a gestarse esta edición, fue un continuo y arduo trabajo. Y sin duda, de acuerdo al esfuerzo es la recompensa, por eso pienso que este libro va trascender fronteras que no imaginamos y el impacto será mayor que el esperado.

“En estos tiempos en que todo tiene precio, hay que hacerse el tiempo para hacer cosas que no tienen precio” Padre Carlos Cajade.

Finalmente quiero decirles que hemos hecho todos los esfuerzos para integrar los nuevos descubrimientos y los textos relevantes en gastroenterología y esperamos que les sea de ayuda en su práctica diaria.

Joaquín Epele
Jefe de Residentes 2013-2014

Autores

Aguilera Karina

Médico de Planta, Servicio de Infectología – HIGA “San Martín”, La Plata

Arévalo Maturana Marta

*Licenciado en Enfermería, Unidad de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología
HIGA “San Martín”, La Plata*

Atia Jeremías

Jefe de Residentes, Servicio de Anestesiología, HIGA “San Martín”, La Plata.

Bolaños Sebastián

Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.

Balduzzi Carolina

Ex -residente de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.

Carrica Sebastián

Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.

Baroni Leticia

Ex-residente de Gastroenterología –HIGA “San Martín”, La Plata.

Barros Roberto

Residente de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.

Bello Gustavo

Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.

Bianchi Erica

Médica de Plata, Servicio de Gastroenterología, HIGA “San Martín”, La Plata

Chavero Paula

Ex -residente de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.

Condado Nelson

*Ex – jefe de residentes de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.
Médico de Planta, Gastroenterología – Hospital Sub-Zonal, Bolívar*

Correa Gustavo

Ex – jefe de residentes de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.

Epele Joaquín

Jefe de residentes de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.

Erijimovich Mariana

Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.

Esteves Sebastián

*Ex – jefe de residentes de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.
Jefe de Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de Cmic Neuquén.*

Garavento Leonardo*Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.***Garbi María Laura***Residente de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.***Gonzalez Valeria***Ex -residente de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.***Grillo Vanina***Ex -residente de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.***Lamot Juan***Médico Cirujano, Cirugía Hepatobiliopancreática – Hospital Provincial, Neuquén.***Ligorria Regina***Ex -residente de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.***Lisazo Diego***Ex-Jefe de Residentes, Servicio de Infectología – HIGA San Martín, La Plata.***Maccarrone Viviana***Ex -residente de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.***Mosca Iván***Ex – jefe de residentes de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.***Ojeda Estefanía***Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.***Ortiz Lucía***Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.***Pinedo Arcuri Gastón***Residente de Diagnostico por imagenes, – HIGA “San Martín”, La Plata.***Redondo Agustina***Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.***Saleme José María***Ex –jefe de residentes, Servicio de Cirugía – HIGA “San Martín”, La Plata.***Schmunck Luis***Residente de Gastroenterología– HIGA “San Martín”, La Plata***Sciarretta Martín***Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.***Stagnaro Juan Pablo***Médico Infectólogo – Hospital Zonal General de Agudos “Mi Pueblo”, Florencio Varela***Ríos Ariel***Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.*

Turri María Alejandra

Ex – residente de Infectología – HIGA “San Juan de Dios”, La Plata.

Varela Ariana

Jefe de Residentes, Servicio de Anestesiología, HIGA “San Martín”, La Plata.

Villarroel Mariano

Ex -residente de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.

Jefe de Unidad de Endoscopia - Servicio de Gastroenterología – Hospital Británico, Buenos Aires

Vitale Luisina

Residente de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata.

Yantorno Martín

Instructor de Residentes de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata

Médico de Planta del Servicio de Gastroenterología, – HIGA “San Martín”, La Plata

Yañez Federico

Ex - residente de Gastroenterología – HIGA “San Martín”, La Plata.

Médico de Planta, Gastroenterología – Centro de Estudios Digestivos Mendoza (CEDIM).

Colaboradores

Badenas, Susana

Médico de Planta, CETUS, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Baldoni Fernando

Médico de Planta, Unidad de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Barbero Rodolfo

Médico de Planta, Unidad de Hígado, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Belloni Rodrigo

Médico de Planta, Unidad de Hígado, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Bernedo Alberto

Médico Consultor, Unidad de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Bologna Adrián

Médico de Planta, Unidad de Hígado, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Buscaglia Alejandro

Médico de Planta, CETUS, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Chopita Néstor

Jefe de Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Crivelli Adriana

Jefe de Servicio de Soporte Nutricional y Enfermedades Malabsorptivas – HIGA San Martín, La Plata

Cura Pablo

Médico de Planta, Unidad de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

De Barrio Silvia

Médico de Planta, Servicio de Soporte Nutricional y Enfermedades Malabsorptivas – HIGA San Martín, La Plata

Di Marco Martín

Médico de Planta, CETUS, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Fainberg Mario

Médico de Planta, CETUS, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Giergoff Ernesto

Médico de Planta, CETUS, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Guzmán Mauricio

Médico de Planta, Unidad de Neurogastroenterología, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Landoni Néstor

Médico de Planta, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Mariano Jimena

Médico de Planta, Servicio de Diagnostico por imágenes – HIGA San Martín, La Plata

Martínez Horacio

Médico Consultor, Unidad de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Méndez Guillermo

Médico de Planta, Servicio de Oncología – Hospital Bonorino Udaondo, Buenos Aires

Romero Gloria

Médico de Planta, CETUS, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Retta Roberto

Médico de Planta, Unidad de Neurogastroenterología, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Santiago María Leonor

Residente, Diagnostico por imágenes – HIGA San Martín, La Plata

Scarponi Alicia

Médico de Planta, CETUS, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Skliar Fernando

Médico del Servicio de Gastroenterología y Cirugía del HIGA Dr. José Penna de Bahía Blanca

Tufare Francisco

Médico de Planta, Unidad de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Villaverde Augusto

Médico de Planta, Unidad de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología – HIGA San Martín, La Plata

Yantorno Sebastián

Médico de Planta, Servicio de Hematología – HIGA San Martín, La Plata

Índice

Esófago

Disfagia	13
Trastornos Motores del Esófago	16
Acalasia	21
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)	27
Esofagitis No Pépticas	35
Esófago de Barrett	46
Estenosis esofágicas benignas	53
Cáncer de Esófago	58

Estómago e Intestino Delgado

Úlcera Péptica	67
Gastropatías y gastritis	77
Manejo de pólipos gástricos	85
Lesiones subepiteliales gástricas	89
Manejo de tumores estromales	94
Cáncer Gástrico	98
Linfomas del aparato digestivo	111
Enfermedad Celíaca	116
Diarrea Aguda	124
Diarrea Crónica, síndrome de mala absorción y sobrecrecimiento bacteriano	131
Diarrea Asociada a Antibióticos y Diarrea por C.difficile	141
Manifestaciones digestivas del VIH/SIDA	148
TBC intestinal	152

Trastornos Funcionales

Dispepsia	155
Náuseas y Vómitos	160
Constipación Crónica	165
Síndrome de Intestino Irritable	170
Dolor Abdominal Crónico	176
Pseudoobstrucción Intestinal Crónica	181
Incontinencia Fecal	185

Colon y Recto

Enfermedad Diverticular	188
Colitis Ulcerosa	193
Enfermedad de Crohn	207
Otras colitis	216
Megacolon	228
Lesiones Polipoides de Colon y Recto	234
Lesiones Planas o No Polipoides de Colon y Recto	241
Cáncer Colorrectal	247
Patología Ano - Orificial	258

Hígado

Alteraciones del Hepatograma	270
Colestasis	277
Falla Hepática Aguda	281
Cirrosis	287
Síndrome Ascítico Edematoso - Peritonitis Bacteriana Espontánea	292
Encefalopatía Hepática	298
Insuficiencia Renal en Cirrosis	304
Infección Crónica por Virus B	309
Infección Crónica por Virus C	321

Hepatopatía Alcohólica	334
Hígado Graso No Alcohólico	342
Hepatitis Autoinmune	345
Cirrosis Biliar Primaria	352
Colangitis Esclerosante Primaria	358
Hepatopatías Metabólicas	363
Lesión focal Hepática	370
Hepatocarcinoma	378
Hígado y embarazo	384
Cáncer de Sitio Primario Desconocido	390

Vía Biliar y Páncreas

Litiasis Biliar	396
Estenosis Benignas de la Vía Biliar	403
Estenosis Malignas de la Vía Biliar	409
Pancreatitis Aguda	416
Pancreatitis Crónica	423
Pancreatitis Idiopática y Recurrente	427
Lesiones Quísticas del Páncreas	430
Cáncer de Páncreas	436

Urgencias en Gastroenterología

Abdomen Agudo	442
Hemorragia Digestiva Alta Variceal	446
Hemorragia Digestiva Alta No Variceal	455
Hemorragia Digestiva Baja	465
Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro	471
Esofagitis Cáustica	476
Colangitis	481
Cuerpos Extraños	484

Generealidades de Endoscopia

Polipectomía/RME/DSE	489
Endoscopia en el paciente anticoagulado/antiagregado	496
Profilaxis Antibiótica en Endoscopia	502
Sedación en Endoscopia	505
Complicaciones de la Endoscopia	515
Complicaciones de CPRE	519
Organización de la Unidad de Endoscopia	525
Funcionamiento de la Unidad de Endoscopia	526
Reprocesamiento y Desinfección de Endoscopios	527

DISFAGIA

Autores: Gustavo Bello, Viviana Maccarrone, Sebastián Esteves

Definición

Sensación subjetiva de dificultad en el pasaje del material deglutido.

Puede referirse a la dificultad para *iniciar* la deglución o a la sensación de que está *obstaculizado el pasaje* del contenido desde la boca al estómago, tanto para alimentos sólidos, semisólidos y/o líquidos.

Su prevalencia no es del todo conocida, pero se estima del 6-9%, incrementándose en los mayores de 50 años a 16-22%.

Clasificación

1. **Orofaringea** (de iniciación, de transición, alta)
 - Orgánica
 - Funcional
2. **Esofágica** (de propulsión, baja)
 - Orgánica
 - Funcional

Signos sugerentes de etiología **orgánica**:

- Disfagia progresiva (primero sólidos y luego líquidos)
- Repercusión general del paciente

Signos sugerentes de etiología **funcional**:

- Disfagia intermitente, ya sea para líquidos o para sólidos
- Sin localización definida
- Empeora con líquidos fríos y mejora con cálidos

Clasificación de Dakkak y Bennet

- 0 - Deglución normal
- 1 - Disfagia únicamente para sólidos
- 2 - Disfagia para semisólidos
- 3 - Disfagia para líquidos
- 4 - Imposibilidad para tragar saliva

Criterios diagnósticos de ROMA III para disfagia funcional no motora

- Dificultad del pasaje de alimentos sólidos y/o líquidos a través del esófago
- Ausencia de evidencia que el reflujo gastroesofágico sea la causa
- Ausencia de desórdenes motores esofágicos

Se deben cumplir todos los criterios, por lo menos 3 meses en los últimos 6.

Disfagia Orofaringea

Dificultad para **iniciar la deglución**. Desde la boca, a través de la orofaringe, hasta el esófago.

Puede presentarse de las siguientes maneras:

- Atascamiento del bolo en zona cervical
- Signos y síntomas asociados:
 - Tos inmediata a la deglución
 - Halitosis
 - Regurgitación y/o voz nasal
 - Neumonías a repetición
 - Disminución del reflejo de la tos
 - Disfonía, disartria
 - Sibilancias
 - Sialorrea

Clasificación Etiológica

Neurológicas (75%)	De la placa Neuromuscular Músculo-Esquelética	Obstrucción Mecánica	Misceláneas
1. ACV	1. Miastenia gravis	1. Absceso retrofaríngeo	1. Síndrome de Sjögren
2. Parkinson	2. Polimiositis	2. Divertículo de Zenker	2. Radiación
3. Tumores cerebrales	3. Dermatomiositis	3. Adenomegalias	3. Fármacos (anticolinérgicos, antidepresivos, bloqueantes cálcicos)
4. Esclerosis Múltiple	4. Distrofia muscular	4. Osteofitos cervicales	4. Depresión
5. ELA	5. Miopatías metabólicas	5. Tiromegalia	5. Demencias
6. Neuropatías periféricas		6. Disfunción idiopática del EES	6. Úlceras orales
7. Alzheimer		7. Obstrucción post quirúrgica	
8. Corea de Huntington		8. Carcinoma laríngeo u orofaríngeo	
9. Tabes dorsal			
10. Poliomieltitis			

Disfagia Esofágica

Sensación de atascamiento de los alimentos en la zona retroesternal. La mayoría corresponden a **lesiones orgánicas** del esófago, por lo que siempre se debe excluir la patología maligna (cáncer de esófago).

Causas orgánicas		Causas funcionales
Esofágicas	Extra esofágicas	Desórdenes de la motilidad
1. Cáncer de esófago	Por compresión extrínseca:	1. Acalasia
2. Cuerpo extraño	1. Neoplasias mediastinales	2. Chagas
3. Estenosis benigna :	2. Anormalidades vasculares (disfagia lusoria):	3. Alteraciones motores espásticas:
• Péptica	• Dilatación de aorta	• Espasmo esofágico difuso
• Rádica	• Dilatación de AI	• Nutcracker
• Infecciosa	• Arteria subclavia aberrante	4. EEI hipertónico
• Por píldoras	3. Post quirúrgica (funduplicatura)	5. Esclerodermia
4. Caústicas		6. Otras:
5. Anillos		• DBT
6. Membranas mucosas		• Alcoholismo
7. Divertículos		• Colagenosis (esclerodermia, LES, enfermedades mixtas del tejido conectivo)
8. Esofagitis eosinofílica		
9. Epidermólisis bullosa y penfagoide		

Diagnóstico

Para el diagnóstico es esencial el interrogatorio y el examen físico para determinar la topografía (orofaríngea o esofágica), el curso (intermitente o progresiva) y la causa (orgánica o funcional). La pérdida de peso y el estado nutricional pueden sugerir su duración y severidad.

Métodos complementarios para el estudio de disfagia

- **Tránsito baritado de esófago (TBE).** Es una prueba sencilla y de bajo costo que permite evaluar alteraciones lumbinales, parietales y compresiones extrínsecas. Es superior a la endoscopia ante: hernia hiatal, divertículos y para medir la longitud de una estenosis. Encuentra su utilidad ante sospecha de trastornos motores. Se recomienda comenzar la sistemática de estudio en la disfagia esofágica con el TBE.
- **VEDA.** Es el mejor método para evaluar la mucosa esofágica. Especialmente útil cuando hay lesión obstructiva o la clínica sugiere organicidad, por lo que está indicada ante síntomas de alarma.

- **Videodeglución.** Provee información detallada y dinámica de la deglución. Es el método de elección en el estudio de la disfagia orofaríngea.
- **Fibronasoscopia (FNSC).** Es el mejor método para identificar lesiones estructurales de la orofaringe.
- **Manometría convencional o de alta resolución.** Es el método de elección en la evaluación de la disfagia esofágica funcional, valorando los trastornos de la motilidad.
- **Otras.** pH-Impedanciometría, tiempo de tránsito esofágico minutado, TAC, RMN.

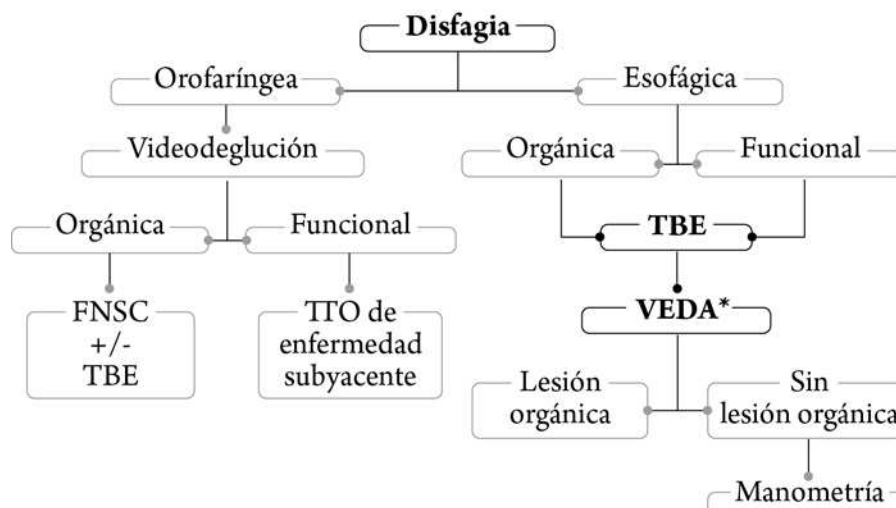
Diagnósticos Diferenciales

- Odinofagia
- Globo faríngeo (pseudodisfagia)
- Xerostomía
- Hipersensibilidad esofágica
- Pseudoacalasia
- Trastornos psiquiátricos (agorafagia)

Tratamiento

Depende exclusivamente de la causa subyacente. Hay situaciones en las que no hay una solución curativa, por lo que deberá realizar tratamiento paliativo (modificación de la dieta, textura y consistencia de los alimentos, maniobras facilitadoras, medidas posturales, colocación de SNG o gastrostomía), poniendo énfasis en evitar complicaciones, como la broncoaspiración.

Algoritmo



***Nota:** a todo paciente en estudio por disfagia que presente una VEDA normal se le debe tomar biopsias (al menos 5 biopsias de los tres tercios del esófago) para excluir esofagitis eosinofílica.

Bibliografía:

1. Cichero JA; Murdoch BE. Dysphagia: Foundation, theory and practice. John Wiley & Sons, Ltd. 2006.
2. Dziewas R. Neuroleptic-Induced Dysphagia: Case Report and Literature Review. *Dysphagia* 2007;22:63-67.
3. Massay B. Esophageal Motor and Sensory Disorders: Presentation, Evaluation, and Treatment. *Gastroenterol Clin N AM* 2007;36:553-575.
4. Recomendaciones de la WGO para el manejo de la disfagia. Enero 2004: versión final.
5. Dekel R; Fass R. Current Perspectives on the diagnosis and treatment of functional esophageal disorders. *Current gastroenterology reports* 2003;5:314-322.
6. Owen W. ABC of the upper gastrointestinal tract: dysphagia". *BMJ* 2001; 323; 850-853.
7. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Management of Oropharyngeal Dysphagia. *Gastroenterology* 1999; 116:452-454.
8. AGA Technical Review on Treatment of Patients With Dysphagia Caused by Benign Disorders of the Distal Esophagus. *Gastroenterology* 1999; 117:233-254.
9. Lind CD. Dysphagia: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*; 2003; 32: 553-575.
10. Dakkak M, Bennett JR. A new dysphagia score with objective validation. *J Clin Gastroenterol*. 1992 Mar; 14 (2): 99-100.
11. Madisch A. Dysphagia – What should be done?. *MMW Fortschr Med*. 2013 Apr 4; 155 (6): 45-8.

TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO

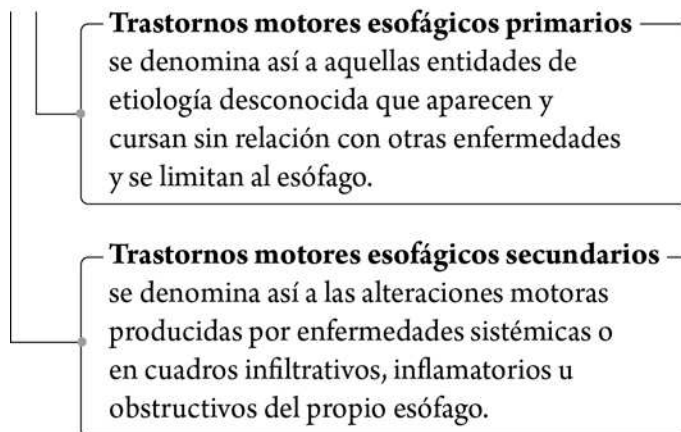
Autores: Martín Sciarretta, Joaquín Epele

Definición

Son alteraciones de la motilidad del cuerpo esofágico y/o de sus esfínteres, que se producen por alteraciones en el mecanismo de control muscular o neurohormonal y que se traducen en un exceso o defecto de la actividad contráctil o en la secuencia en que ésta se produce.

Clasificación de los trastornos motores

- **Trastornos de la faringe y el esfínter esofágico superior (EES):** estas estructuras están formadas por fibras musculares estriadas, suelen ser secundarios a otras enfermedades y cursan con disfagia orofaríngea.
- **Trastornos del cuerpo esofágico y del esfínter esofágico inferior (EEI):** formados por fibras musculares lisas. Este subtipo, a su vez, se subdivide en:



Clasificación de los trastornos motores esofágicos primarios según manometría de alta resolución (MAR)

Con relajación de la unión esófago-gástrica normal:

- Espasmo esofágico distal (EED)
- Peristalsis hipertensiva (Esófago de nutcracker anteriormente)
- Peristalsis ausente
- Peristalsis hipotensiva (Peristalsis inefectiva anteriormente)

Con relajación de la unión esófago-gástrica alterada:

- Acalasia
- Obstrucción funcional de la unión esófago-gástrica (UEG)

Espasmo esofágico distal (EED)

Trastorno motor primario que afecta al músculo liso del esófago. Se produce por una alteración de los nervios inhibitorios la cual genera **contracciones simultáneas no peristálticas** que pueden ocurrir espontáneamente o en respuesta a una deglución.

Representa menos de 5% de los pacientes con disfagia o dolor torácico referidos a un laboratorio de motilidad.

Fisiopatología

Normalmente existe un gradiente de menor a mayor de células inhibitorias hacia el EEI, que genera una latencia contráctil en el esófago distal. El concepto dominante de la fisiopatología es que se trata de un deterioro de la innervación inhibitoria dando lugar a contracciones simultáneas, prematuras o rápidamente propagadas en el esófago distal. El óxido nítrico es el neurotransmisor dominante que media la inhibición de esófago y la relajación del EEI.

Manifestaciones clínicas

- Disfagia: suele ser intermitente, tanto para sólidos como para líquidos, no progresiva, de intensidad variable
- Dolor torácico: puede presentarse con las comidas o ser desencadenado con el ejercicio y con una irradiación similar a la enfermedad coronaria
- Regurgitación
- Pirosis

El EED se puede desencadenar frente a situaciones de estrés, ingesta de líquidos fríos o en el contexto de un síndrome de intestino irritable (SII)

Diagnóstico

Debe descartarse siempre la patología cardiovascular en primera instancia en los pacientes que presentan dolor torácico, debido a la naturaleza potencialmente mortal de la misma.

- **Tránsito baritado de esófago:** generalmente se observan contracciones anómalas en la mitad inferior del esófago tras la deglución del contraste. El patrón característico es la imagen en “sacacorchos” o en “rosario”. Esto se debe a contracciones simultáneas, no peristálticas que obliteran la luz
- **Endoscopia digestiva alta:** puede observarse la formación de anillos con la estimulación del endoscopio
- **Ph-impedanciometría:** Algunos autores postulan que las contracciones espásticas pueden ser resultado de la exposición a reflujo patológico, con una coexistencia de los 2 trastornos del 31-33%. Por lo que su realización debe considerarse en pacientes con dolor torácico, pirosis y/o regurgitaciones
- **Manometría esofágica:** confirma el diagnóstico de EED

Manometría convencional	Manometría de alta resolución
Criterios manométricos obligados: • Ondas simultáneas $\geq 30\%$ • Ondas simultáneas > 30 mmHg • Ondas peristálticas normales Criterios manométricos opcionales: • Ondas de gran duración • Ondas de gran amplitud • Ondas triples • Actividad espontánea	• $\geq 20\%$ de las degluciones con contracciones prematuras (latencia distal reducida: $<4,5$ seg)

Tratamiento

Existen pocos estudios clínicos controlados disponibles que demuestren cuál es el tratamiento óptimo.

Se recomienda realizar **1ra línea de tratamiento con IBP** en todo paciente con diagnóstico de EED, en especial si el reflujo patológico es documentado. En caso de persistir los síntomas:

Tratamiento médico:

- **Nitratos:** son de primera elección. Se puede utilizar dinitrato de isosorbide 10mg/día
- **Bloqueantes Cálculos**
- **Sildenafil:** 50 mg/d disminuyen la presión del EEI, la amplitud y velocidad de las contracciones peristálticas, así como un aumento en el tiempo de latencia de las ondas. Alta tasa de efectos adversos (cefalea, mareos)
- **Antidepresivos:** trazodona (ISRS) 100-150mg/d demostró utilidad en el control del dolor asociado al EED, sin mejorar objetivamente la función motora. Lo que sugiere que el reaseguro y el control de la ansiedad son objetivos terapéuticos importantes

Tratamiento endoscópico:

- **Dilatación neumática:** si bien está reportado que algunos pacientes con EED mejoran con la dilatación neumática, no está claro en cuanto a si los pacientes que se beneficiaron, no son en realidad acalasia tipo I o II cuando se los caracteriza de manera más precisa con la MAR
- **Toxina botulínica:** útil para el alivio del dolor torácico y la disfagia. La eficacia decrece luego de meses. La técnica no está estandarizada, se puede realizar la inyección de la toxina únicamente a nivel de la UGE, o bien a nivel del esófago distal.

Tratamiento quirúrgico:

Se realiza una miotomía larga desde el EEI hacia proximal con funduplicatura anterior. Se utiliza en los pacientes que no responden a los tratamientos anteriores. Ha demostrado eficacia a largo plazo.

Esófago de nutcracker (EN)

Representa el trastorno motor primario más frecuente en los pacientes con dolor torácico no cardiogénico (10-15% de los casos). Se caracteriza por **ondas peristálticas de gran amplitud** y en ocasiones de **gran duración** que afectan al cuerpo esofágico o a un segmento. Definido convencionalmente, el EN es una condición heterogénea relativamente frecuente encontrada tanto en personas sanas, pacientes con disfagia, y los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Con el desarrollo de la MAR la clasificación del EN ha sido modificada permitiendo una mejor correlación entre los síntomas del paciente y los hallazgos manométricos.

Manifestaciones clínicas

- Dolor torácico (más frecuente)
- Disfagia
- Pirosis

Diagnóstico

- Tránsito baritado de esófago: es de poca utilidad para el diagnóstico, ya que no muestra ninguna alteración significativa
- Endoscopia digestiva alta: es normal, se utiliza para descartar otras patologías del esófago
- Manometría: es el método de elección para el diagnóstico

Manometría convencional	Manometría de alta resolución (MAR)
• Ondas peristálticas de amplitud elevada >180mmHg (difusas o segmentarias) • Ondas de duración aumentada (>6 seg) • EEI normal	• Nutcracker clásico: DCI >5000 y <8000 mmHg.s.cm • Nutcracker segmentario: DCI >5000 mmHg.s.cm con un solo foco de contracción hipertensiva • Nutcracker espástico o Esófago hipercontractil: DCI >8000 mmHg.s.cm DCI: contractilidad distal integrada

Tratamiento

El tratamiento es similar al del EED. Si ERGE coexiste con el nutcracker, el tratamiento debe dirigirse hacia el **control de la ERGE** y no al trastorno motor, ya que este debe ser considerado secundario al reflujo patológico. Una prueba con inhibidores de la bomba de protones (IBP) debe ser indicado previo a cualquier otro tratamiento.

Otras opciones terapéuticas incluyen bloqueantes cálcicos y nitratos. Los antidepresivos tricíclicos como imipramina han demostrado ser útiles en la disminución del dolor torácico.

La inyección de toxina botulínica, dilatación neumática y miotomía mostraron resultados variables.

Peristalsis débil, peristalsis fallida y aperistalsis

Anteriormente se consideraban dentro del grupo de “trastornos motores inespecíficos” y representan el trastorno motor más frecuente en diversas series, en la mayoría de los casos no se llega al diagnóstico etiológico. La hipocontractilidad es el trastorno motor más frecuente encontrado en los pacientes con **ERGE** (21-38% de los pacientes) y se relaciona con la severidad de la exposición ácida y de los síntomas. También se observa en el 27-32% de las disfasias no obstructivas sin ERGE asociado.

Manifestaciones clínicas

- Disfagia
- Pirosis
- Regurgitaciones

Diagnóstico

- **Tránsito baritado de esófago:** útil para descartar lesiones obstructivas, dilatación y principalmente, la evaluación del tránsito con degluciones de alimentos sólidos
- **VEDA:** poca utilidad. Debe realizarse siempre para excluir lesiones orgánicas (ulceraciones, neoplasias, estenosis)
- **Manometría:** representa el **método de elección**. Es capaz de detectar alteraciones sutiles de la peristalsis esofágica

Manometría convencional	Manometría de alta resolución (MAR)
• Peristalsis ineficaz: >30% de las ondas peristálticas con amplitud disminuida (<30mmHg) peristálticas o simultáneas y/o interrupción de la secuencia peristáltica en los 2/3 inferiores del esófago en >30% de las degluciones	• Peristalsis débil (PD): ≥30% de las degluciones con una pequeña interrupción (2-5cm) en el contorno isobárico de los 20mmHg (PD a segmento corto) o ≥20% de las degluciones con una interrupción larga (5 cm) en el contorno isobárico de los 20mmHg (PD a segmento largo) • Peristalsis fallida frecuente: ≥30% pero < 100% de las degluciones fallidas • Peristalsis ausente: 100% de las degluciones con peristalsis fallida

Tratamiento

Las opciones terapéuticas son de escasa utilidad ya que son incapaces de restaurar la motilidad del músculo liso, estas son:

- **Modificaciones en la dieta y estilo de vida:** la dieta debe priorizar los líquidos y semilíquidos por sobre los sólidos, consumir los alimentos en posición vertical, masticar bien los mismos y tomar abundante líquido para favorecer el vaciamiento esofágico.
- **Tratamiento de la ERGE asociada:** los pacientes con trastornos hipotensivos con frecuencia experimentan síntomas severos y complicaciones de la ERGE. Deben optimizarse las medidas higiénico-dietéticas para evitar la exposición al reflujo. **IBP en doble dosis** suele ser necesario en los trastornos hipotensivos severos. Pueden utilizarse **alginatos** luego de las comidas. **Proquinéticos** como domperidona y metoclopramida si bien aumentan la presión del EEI y el vaciamiento gástrico, los efectos a nivel de la peristalsis y el vaciamiento esofágico no están bien establecidos.

La cirugía antirreflujo puede mejorar los síntomas de reflujo así como la disfagia. Algunos expertos sostienen que los trastornos motores hipotensivos no son una contraindicación para el manejo quirúrgico de la ERGE, mientras que otros la consideran inadecuada cuando el trastorno motor es severo.

Trastornos Motores Secundarios

Consisten en alteraciones motoras asociadas a enfermedades sistémicas. Las manifestaciones clínicas son las propias de la enfermedad de base y las debidas al trastorno motor, generalmente disfagia alta en los trastornos neurológicos y disfagia media o baja con o sin síntomas de reflujo en los procesos en los que se afecta el músculo liso.

El tratamiento es el de la **enfermedad de base, sintomático** del trastorno motor y del **reflujo gastroesofágico** cuando está presente.

Las enfermedades sistémicas más frecuentes son:

Esclerodermia

- Se afecta el músculo liso esofágico hasta en el 75% de los pacientes y puede preceder a las manifestaciones cutáneas en años
- Manifestaciones clínicas: disfagia, odinofagia, pirosis y regurgitaciones
- **Manometría: EEI hipotensivo, peristalsis débil o aperistalsis en los 2/3 inferiores del esófago**
Estos trastornos no son patognomónicos de la esclerodermia y se pueden ver en: síndrome CREST, artritis reumatoidea, lupus, Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, alcoholismo, esclerosis múltiple, ERGE, etc.
- Se asocia con frecuencia a **ERGE**. La evaluación endoscópica es útil para reconocer esofagitis (60% de los casos), vigilancia de la metaplasia de Barrett y tratamiento de estenosis
- Tratamiento: medidas higiénico-dietéticas, IBP, proquinéticos (fases iniciales) y funduplicatura parcial en caso de fracaso al tratamiento médico

Diabetes mellitus

- En pacientes con neuropatía autonómica, mal control de la enfermedad y sobre todo en diabéticos tipo 1
- **Manometría: Ondas de baja amplitud, duración prolongada, contracciones simultáneas, hipotonía del EEI**
A pesar de esto las manifestaciones clínicas esofágicas son muy infrecuentes, con poca correlación entre los hallazgos manométricos y la clínica.

Alcoholismo

- Alteraciones motoras tanto en el consumo excesivo agudo como crónico
- **Manometría: contracciones de gran amplitud e hipertonía del EEI**
- Reversión tras la abstinencia por más de 6 meses

Hipotiroidismo

- **Manometría: ondas de amplitud disminuida e hipotonía del EEI**
- Reversible con la corrección hormonal

Enfermedad de Chagas

- Solo en el 10% de los pacientes con enfermedad de Chagas. Suele presentarse 10-20 años después de la primoinfección.
- Es causa de **acalasia secundaria**, y al igual que en esta hay destrucción del plexo mientérico
- **Manometría: aperistalsis con ondas de baja amplitud y relajación incompleta del EEI**
- El tratamiento no difiere del de la acalasia

Pseudobstrucción intestinal crónica

Esofagitis eosinofílica

Bibliografía:

1. Ruiz de León San Juan A, Pérez de la Serna y Bueno J y Sevilla Mantilla MC. Trastornos motores esofágicos primarios. En: Díaz Rubio M, Díaz Rubio ER. Trastornos Motores del Aparato Digestivo Ed. Med Panamericana, 2007:114-27.
2. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Esophageal Neuromuscular Function and Motility Disorders. Capítulo 42. . En Feldman M, Friedman F, Brandt L, eds. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2010.
3. Fisichella PM, Carter SR, Robles LY. Presentation, diagnosis, and treatment of esophageal motility disorders. Digestive and Liver Disease 2012; 44(1): 1-7.
4. Sifrim D, Fornari F. Non-achalasic motor disorders of the oesophagus. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007; 21(4):S75-93.
5. Smout A, Fox M. Weak and absent peristalsis. Neurogastroenterol Motil 2012; 24:40-47.
6. Herbella F, Raz D, Nipomnick I, Patti MG. Primary Versus Secondary Esophageal Motility Disorders: Diagnosis and Implications for Treatment. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2009; 19(2):195-8.
7. Pilhah M, Björjesson M, Rolny P et al. Diagnosis of Nutcracker Esophagus, Segmental or Diffuse Hypertensive Patterns, and Clinical Characteristics. Dig Dis Sci 2002; 47(6):1381-8.
8. Lacy BE, Weiser K. Esophageal Motility Disorders: Medical Therapy. J Clin Gastroenterol 2008; 42(5):652-658.
9. Kahrilas P J., MD. Esophageal Motor Disorders in Terms of High-Resolution Esophageal Pressure Topography: What Has Changed? AJG 2010; 105:981-987.
10. Almansa C, Achem SR. El espasmo esofágico difuso (EED). Conceptos prácticos sobre diagnóstico y tratamiento. Rev Gastroenterol Mex 2007; 72 (2): 136-145.
11. Roman S. Kahrilas PJ. Distal Esophageal Spasm. Dysphagia 2012; 27:115-123.
12. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal Motility Disorders in Terms of Pressure Topography The Chicago Classification. J Clin Gastroenterol 2008;42:627-635.
13. Roman S, Tutuian R. Esophageal hypertensive peristaltic disorders. Neurogastroenterol Motil 2012; 24(1):32-39.

ACALASIA

Autores: Martín Sciarretta, Joaquín Epele

Definición

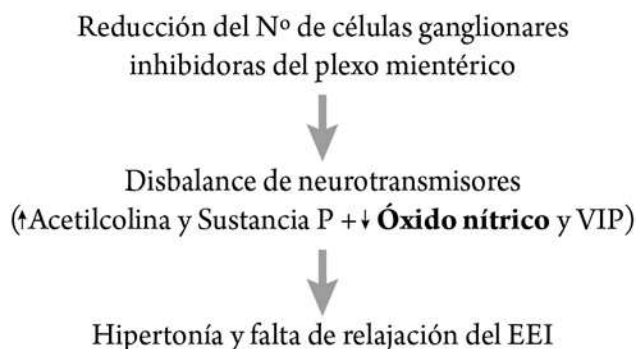
Trastorno motor primario del esófago caracterizado por una falla en la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI), el cual es incapaz de relajarse adecuadamente durante la deglución, y que se acompaña de la pérdida del peristaltismo del cuerpo esofágico. Como consecuencia se produce una obstrucción funcional al vaciamiento esofágico que lleva a la retención de alimentos y secreciones en la luz del mismo.

Epidemiología

- Incidencia: 1 caso por cada 100.000 habitantes/año
- Prevalencia: 10 casos por cada 100.000 habitantes
- Relación hombre/mujer: 1:1
- Puede ocurrir a cualquier edad, si bien la mayor incidencia se observa en la 7ma década de vida y un 2do pico menor entre los 20-40 años

Etiología y fisiopatología

La etiología y la fisiopatología de la acalasia permanecen aún inciertas aunque se propone lo siguiente:



Teoría más aceptada



En un individuo genéticamente predispuesto, la infección por ciertos agentes infecciosos (HSV-1, varicela-zoster virus) generaría una respuesta inmune cruzada contra las células ganglionares del plexo mientérico de Auerbach con la consiguiente destrucción de las mismas.

Clasificación

Primaria o Idiopática

Si bien anteriormente se clasificaba a la acalasia como clásica o vigorosa, hoy en día con el desarrollo de la manometría de alta resolución (MAR) se reconocen 3 subtipos, y su diferenciación tiene implicancias en la respuesta terapéutica, estos son:

- **Tipo I (clásica):** el cuerpo esofágico muestra mínima contractilidad.
Respuesta intermedia al tratamiento (56% de respuesta global).
- **Tipo II (con presurización esofágica):** la deglución genera una rápida presurización panesofágica. Es la que mejor responde al tratamiento (90% de respuesta a la dilatación y 100% de respuesta a la miotomía).
- **Tipo III (espástica):** contracciones espásticas en el esófago distal.
Pobre respuesta al tratamiento (29% de respuesta global).

La tipo II y III anteriormente se clasificaban como acalasia vigorosa.

Secundaria o Pseudoacalasia

Constituyen un grupo de trastornos que imitan clínica, radiológica y manométricamente a la acalasia idiopática. Podemos dividirla en Tumores y No Tumores.

No Tumores	Tumores*
Enfermedad de Chagas Amiloidosis Sarcoidosis Esofagitis Eosinofílica Diabetes Mellitus Síndrome de Sjögren con acalasia Neurofibromatosis Pseudobstrucción Intestinal Trastornos Post-Vagotomía Quirúrgica	Adenocarcinoma del cardias Carcinoma epidermoide de esófago Linfoma Cáncer de pulmón Cáncer de páncreas Cáncer de colon Linfangioma esofágico Mesotelioma Pleural y Peritoneal

* Los mecanismos por los cuales los tumores semejan las manifestaciones esofágicas de una acalasia pueden ser:

1. La masa tumoral comprime o rodea al menos el 50% de la circunferencia del esófago distal
2. Las células malignas infiltran el plexo nervioso esofágico y dañan la innervación post-ganglionar del EEI
3. Síndrome paraneoplásico

El **diagnóstico diferencial** más importante es con la pseudoacalasia inducida por el **adenocarcinoma de cardias**. Debe sospecharse cuando la duración de la disfagia es menor a 1 año, la edad del paciente mayor a 50 años y una pérdida de peso mayor a 6 kg.

Por otra parte, los pacientes con acalasia tienen 17 veces más riesgo de desarrollar carcinoma epidermoide de esófago. El mecanismo implicado sería la esofagitis generada por la retención de alimentos.

Manifestaciones Clínicas

- **Disfagia:** es el síntoma predominante. El 95% de los pacientes presentan algún grado de compromiso para la ingestión de sólidos y cerca del 60% disfagia para líquidos al momento del diagnóstico. La disfagia es progresiva tanto para sólidos como para líquidos y la evolución de la misma puede tener meses o años.
- **Regurgitación:** 60-90% de los pacientes presentan regurgitación de alimentos no digeridos cuando la enfermedad está evolucionada
- **Dolor torácico retroesternal:** presente en el 30%- 50% de los pacientes. Puede estar relacionado o no con la ingesta, a medida que la enfermedad evoluciona tiende a mejorar espontáneamente. Se vincularía con la contracción espasmódica del cuerpo esofágico y dilatación progresiva.
- **Pérdida de peso:** es común y cuando está presente indica que la enfermedad está avanzada. Suele constituir un síntoma de alarma que obliga a descartar organicidad (cáncer).

- **Aspiración broncopulmonar:** se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes presentan aspiraciones en la evolución de la enfermedad
- **Pirosis:** secundaria a la fermentación y acidificación del alimento retenido por parte de las bacterias (sospechar acalasia en pacientes con síntomas de ERGE que no responden al tratamiento)

Diagnóstico

Las pruebas complementarias son fundamentales para el diagnóstico de la enfermedad.

- **Radiografía simple de tórax:** en estadios avanzados puede mostrar ensanchamiento mediastínico, en ocasiones pueden observarse niveles hidroaéreos. Otro hallazgo característico es la ausencia de cámara gástrica.
- **Tránsito baritado de esófago:** Constituye el **método de screening inicial** ideal en pacientes con disfagia y sospecha de acalasia.
 - En fases iniciales el esófago puede mostrar un calibre normal, aunque con escasa evacuación al estómago y con contracciones no peristálticas.
 - En estadios avanzados se evidencia dilatación esofágica (megaesófago), con retención de alimentos y extremo distal uniformemente afilado con patrón mucoso normal (en pico de ave). Cuando la enfermedad está muy evolucionada puede evidenciarse un aumento de longitud y tortuosidad esofágica (esófago sigmoideo).

Otra variante es el **tránsito minutado** en el cual luego de la ingesta del bario, se obtienen imágenes al minuto 1, 2 y 5, se mide la columna de bario remanente, la cual debe estar ausente al minuto 5. Permite estimar la función de vaciamiento del esófago. Su mayor utilidad es la de valorar la eficacia de los distintos tratamientos.

- **Endoscopia digestiva alta:** Debe realizarse siempre que se sospeche el diagnóstico de acalasia. Si bien no aporta datos específicos que permitan realizar el diagnóstico, constituye una herramienta fundamental para excluir procesos orgánicos que simulen una acalasia (pseudoacalasia). Los hallazgos característicos son:
 - Cuerpo esofágico dilatado con restos de alimentos.
 - EEI cerrado que no se abre con la insuflación máxima pero que puede ser atravesado con presión mínima.
 - Detecta divertículos epifrénicos y hernias hiatales que aumentan el riesgo de perforación cuando el paciente es sometido a dilatación endoscópica.
- **Manometría esofágica:** constituye el gold standard para el diagnóstico de acalasia. Confirma o establece el diagnóstico y es muy útil cuando los estudios antes mencionados no son concluyentes.

Manometría convencional	MAR (Manometría de alta resolución)
Criterios manométricos obligados: • Relajación incompleta o ausente del EEI durante la deglución (<8mmHg) • Aperistalsis del cuerpo esofágico Criterios manométricos opcionales: • Presión del EEI en reposo normal o aumentada (>45mmHg). • Presión Basal del cuerpo esofágico aumentada o mayor que la gástrica. • Comportamiento vigoroso del cuerpo esofágico (>60mmHg). • Test Colinérgico Positivo.	Para definir acalasia: • Presión de relajación integrada (IRP): ≥ 15mmHg y peristalsis ausente. Subtipo: • Tipo I: aperistalsis en el 100% de las degluciones, sin panpresurización. • Tipo II: presurización panesofágica (>30mmHg) en $\geq 20\%$ de las degluciones. • Tipo III: segmentos preservados de peristalsis distal asociados a contracciones prematuras en $\geq 20\%$ de las degluciones.

La MAR ofrece las siguientes ventajas en relación a la manometría convencional:

- Mejora la sensibilidad (98%) y especificidad (96%) en el diagnóstico de Acalasia (evita el fenómeno de **pseudorelajación** producido por el acortamiento esofágico observado durante la manometría convencional)
- Mejora la sensibilidad diagnóstica en los trastornos motores (patrones de presurización y relajación en zona de alta presión)

- Permite evaluar el impacto del trastorno motor en el tránsito del bolo (al realizar al mismo tiempo mediciones del tránsito del bolo mediante impedanciometría)
- Permite predecir la respuesta a los tratamientos disponibles (subtipos de acalasia)

Tratamiento

La lesión nerviosa degenerativa de esta enfermedad es irreversible, razón por la cual el tratamiento está dirigido a mejorar los síntomas y prevenir complicaciones. Se dispone de 3 estrategias:

- Farmacológica
- Endoscópica:
 - Inyección de toxina botulínica
 - Dilatación endoscópica
 - Prótesis
 - Miotomía endoscópica peroral (POEM)
- Quirúrgica

Tratamiento Farmacológico

Se indica en pacientes de edad avanzada y con alto riesgo para dilatación endoscópica o resolución quirúrgica, así como también previo al tratamiento definitivo con el objeto de aliviar los síntomas. Los fármacos utilizados son:

- Dinitrato de Isosorbide: 5-20 mg
- Nifedipina: 10-30 mg

Ambos se utilizan por vía sublingual 15-30 minutos previos a las comidas.

Actúan disminuyendo la presión del EEI. La eficacia es superior con el dinitrato de isosorbide (53 al 87%) si bien decrece con el tiempo para ambos. Sus principales desventajas son los efectos adversos (cefalea, hipotensión, taquifilaxia) que llevan a abandonar el tratamiento, eficacia limitada a largo plazo y escaso efecto sobre el vaciamiento esofágico.

Inyección de Toxina Botulínica

La toxina botulínica se une a receptores de la membrana neuronal presináptica y bloquea la liberación de Acetilcolina, contrarrestando así, la pérdida de la neurotransmisión inhibitoria en la acalasia de manera que se favorece la relajación del EEI.

La forma de presentación es en ampollas de 100 UI, las cuales deben diluirse en 5-10 ml de solución fisiológica y ser utilizadas dentro de las 4 hs ya que la toxina es inestable a temperatura ambiente. Se inyecta de manera circunferencial a nivel del EEI, en alícuotas de 20-25 UI en cada uno de los 4 cuadrantes, totalizando **80-100 UI** de toxina. El botox está contraindicado en pacientes con alergia a las proteínas del huevo. Su principal efecto adverso es el dolor torácico (16-25%). La eficacia es de **90% al mes** y **60% al año**. Su principal limitación constituye su efectividad limitada a largo plazo, debido a la reaparición de brotes axónicos que reanudan la función neuromuscular. La tasa de respuesta a las sucesivas inyecciones es menor que en la primera.

Dilatación Endoscópica

La dilatación neumática utiliza la presión generada por un balón insuflado con aire para dilatar y romper las fibras musculares del EII. Se utilizan balones de 3-3,5 o 4 cm de diámetro, los cuales se colocan con guía (se utiliza en general la guía de Savary) en paralelo al endoscopio, de manera que la mitad del balón quede situado a nivel del EEI no relajante. Las ventajas que ofrece este tipo de tratamiento con respecto a la cirugía son: bajo costo, hospitalización corta y recuperación rápida. Las desventajas son: menor eficacia a largo plazo y mayor riesgo de complicaciones como perforación (2%) y sangrado.

La dilatación neumática puede realizarse de manera segura luego del fracaso de la miotomía. La única contraindicación absoluta es la enfermedad cardiopulmonar severa. Luego de la dilatación debe controlarse a las 4 semanas la persistencia de los síntomas y el vaciamiento esofágico (idealmente con tránsito minutado y/o manometría).

La eficacia de esta técnica varía del **80-90% al año** (dependiendo del diámetro del balón que se utilice), si bien 1/3 de los pacientes experimentará una recaída de los síntomas a los 5 años. Ante el fracaso terapéutico algunas guías recomiendan dilatar hasta un máximo de 3 veces, mientras que otras recomiendan dilataciones "a demanda".

Factores de riesgo asociados a la recaída:

- Edad <40 años
- Sexo masculino
- Dilatación única con balón de 3 cm
- Presión del EEI postratamiento >10-15 mmHg
- Retraso en el vaciamiento esofágico en un tránsito minutado de pie

Cuando el paciente no mejora luego de la dilatación neumática gradual debe ser remitido a un centro con experiencia en dilatación, miotomía o esofagectomía.

Tratamiento con prótesis

La colocación de una prótesis temporal representa una opción terapéutica para los pacientes con acalasia. Se utilizan prótesis metálicas autoexpansibles de nitinol con una longitud de 80 mm y un diámetro variable de 20-25 o 30 mm. Debe retirarse al 4º-5º día de colocación. La mayor tasa de remisión clínica fue observada con las de **30 mm** con una eficacia a largo plazo comparable con la miotomía por vía laparoscópica, lo que resulta en una tasa de éxito aproximada del **83%** luego de un seguimiento superior a **10 años**. A pesar de la eficacia reportada a su favor, faltan ensayos clínicos que lo comparen con los tratamientos estándar (dilatación y cirugía) en cuanto a eficacia clínica a largo plazo, complicaciones y recurrencia de la disfagia.

Miotomía endoscópica peroral (POEM)

Esta novedosa técnica consiste en la creación de un túnel submucoso, por vía endoscópica, desde el esófago hasta el estómago. Se fundamenta en la disección de la capa muscular circular desde una distancia de 7 cm por encima de la UEG hasta 3 cm a nivel del estómago proximal. La tasa de respuesta clínica reportada por esta de técnica es mayor al **90%** a los **3 meses**, sin presencia de síntomas de reflujo en el mismo plazo. Carece de estudios a largo plazo. Requiere de alta destreza endoscópica y solo se realiza en centros especializados.

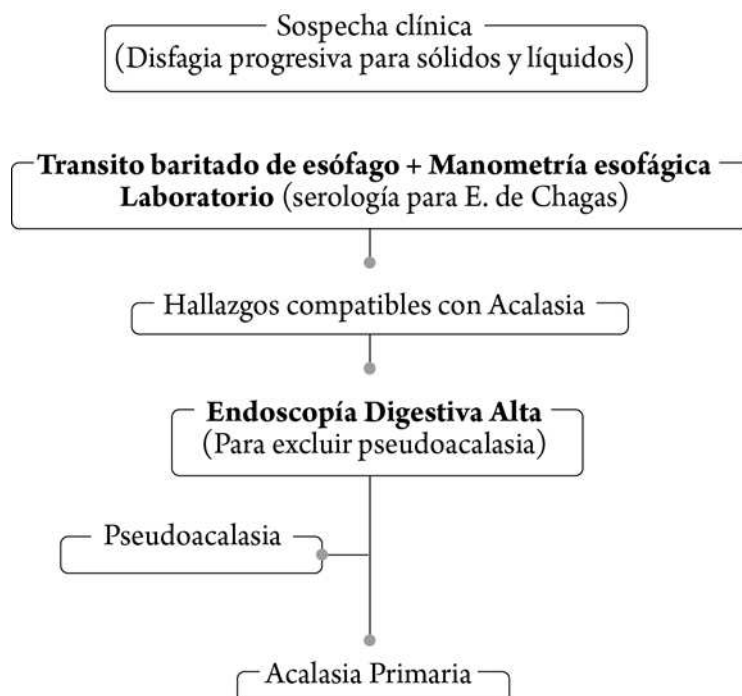
Tratamiento Quirúrgico

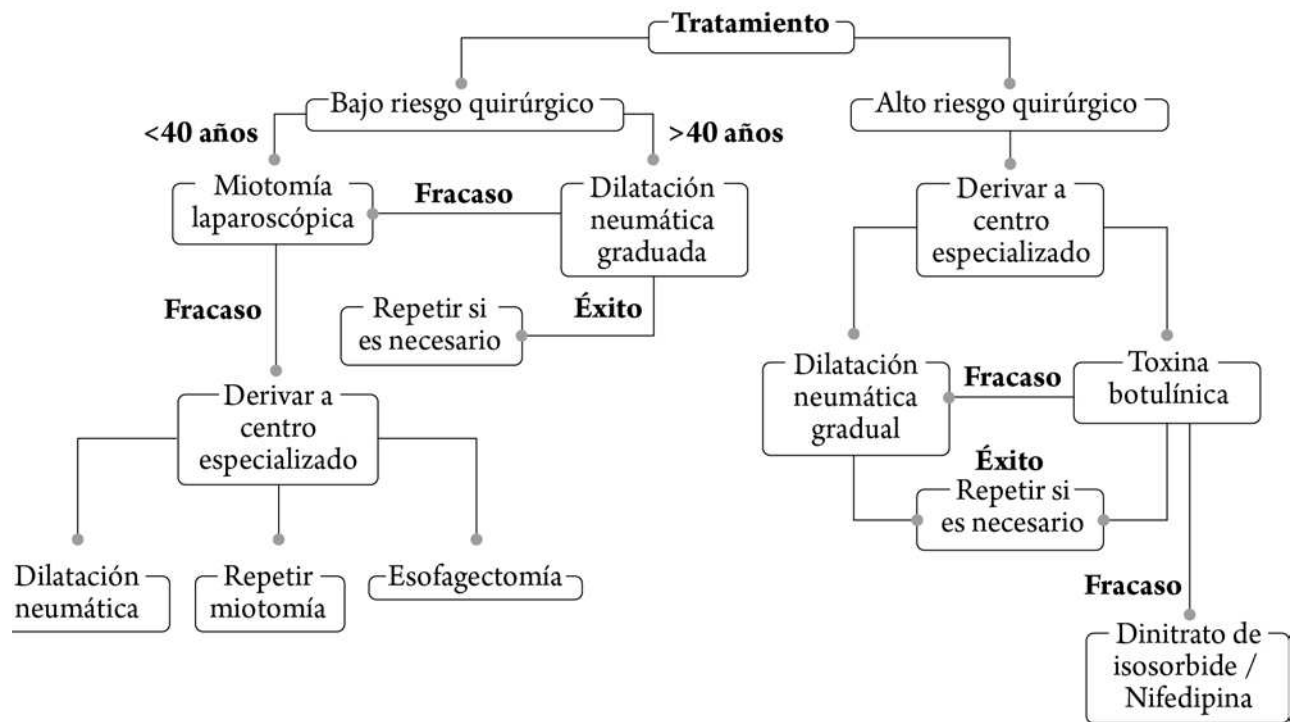
El tratamiento de elección en la actualidad constituye la miotomía de Heller + funduplicatura parcial antirreflujo. Reduce la presión del EEI de manera más consistente que la dilatación. Los pacientes jóvenes (en especial varones) y con presiones del EEI más elevadas pueden beneficiarse mayormente de un tratamiento quirúrgico inicial. Los principales efectos adversos son: ERGE (18%), perforación esofágica (7-15%) y muerte (0,1%).

La tasa de éxito a largo plazo reportada es del **90% al año** con una disminución al **65-85%** luego de **5 años**.

En estos casos puede intentarse una dilatación neumática posterior.

Algoritmo





Bibliografía:

1. Francis DL, Katzka DA. Achalasia: Update on the Disease and Its Treatment. *Gastroenterology* 2010;139:369-374.
2. Neyaz Z, Gupta M, Ghoshal UC. How to Perform and Interpret Timed Barium Esophagogram. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19(2): 251-256.
3. Moawad FJ, Wong R. Modern management of achalasia. *Current Opinion in Gastroenterology* 2010; 26:384-388.
4. Boeckxstaens G, Zaninotti G. Achalasia and esophago-gastric junction outflow obstruction: focus on the subtypes *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24(1): 27-31.
5. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Esophageal Neuromuscular Function and Motility Disorders. Capítulo 42. En Feldman M, Friedman F, Brandt L, eds. *Sleisenger and Fordtrand's. Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2010.
6. Carlson DA, Pandolfino JE. The Chicago criteria for esophageal motility disorders: what has changed in the past 5 years. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;395:395-402.
7. Richter JE, Boeckxstaens GE. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. *Gut* 2011;60:869-876.
8. Katzka DA, Castell DO. Review article: an analysis of the efficacy, perforation rates and methods used in pneumatic dilation for achalasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:832-839.
9. Rohof W, Salvador R, Annese V et al. Outcomes of Treatment for Achalasia Depend on Manometric Subtype. *Gastroenterology* 2013;144:718-725.
10. Ruiz de León San Juan A, Pérez de la Serna y Bueno J y Sevilla Mantilla MC. Trastornos motores esofágicos primarios. En: Díaz Rubio M, Díaz Rubio ER. *Trastornos Motores del Aparato Digestivo*. Ed. Med Panamericana, 2007:114-27.
11. Castel DO. Achalasia subtyping directs therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 202-203.
12. Richter JE. Oesophageal motility disorders. *The Lancet* 2001; 358: 823-8.
13. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271.
14. Cheng Y-S, Ma F, Li Y-D et al. Temporary self-expanding metallic stents for achalasia: A prospective study with a long-term follow-up. *World J Gastroenterol* 2010; 16(40): S111-S117.
15. Chuah S-K, Hsu P-L, Wu K-L et al. 2011 update on esophageal achalasia. *World J Gastroenterol* 2012; 18(14): 1573-1578.
16. Zendeckel K, Nyren O, Edberg A et al. Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Achalasia Patients, a Retrospective Cohort Study in Sweden. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:57 - 61.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE)

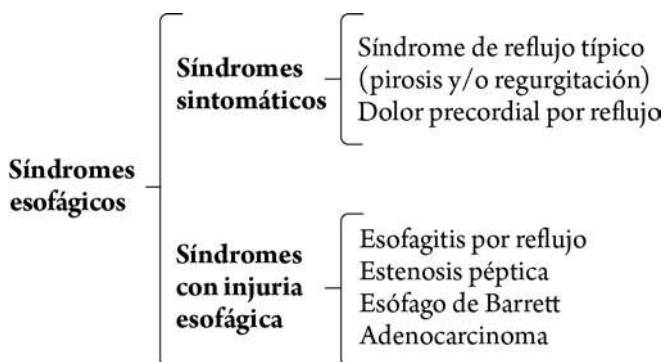
Autor: Leonardo Garavento, Luis Schmunck, Ivan Mosca

Definición

Presencia de síntomas molestos (que afectan la calidad de vida del paciente) y/o complicaciones de la mucosa esofágica como consecuencia del reflujo gastroesofágico.

La prevalencia varía en distintas partes del mundo y de acuerdo a la definición que se utiliza. En Argentina se realizó un estudio que determinó una prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) del 11.9%, utilizando como definición de ERGE a la presencia de síntomas típicos que alteran la calidad de vida y ocurren 2 o más veces por semana y son al menos moderados en intensidad.

Clasificación Clínica



Síndromes extraesofágicos

1. Asociación establecida: tos, asma, laringitis, erosiones dentales
2. Asociación propuesta: faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática, otitis media recurrente

Clasificación endoscópica

En pacientes con síntomas de ERGE sometidos a VEDA se evidencia:

- 60% sin esofagitis erosiva (Enfermedad por reflujo no erosiva) (ERNE)
- 35% presenta esofagitis erosiva (Enfermedad por reflujo erosiva)
- 5% presenta Esófago de Barrett

Grados de esofagitis erosiva según clasificación de Los Angeles

- GRADO A: una o más erosiones menores de 5 mm de longitud
- GRADO B: una o más erosiones no confluentes mayores de 5 mm de longitud
- GRADO C: erosiones confluentes, que se extienden entre dos o más pliegues pero afectan menos del 75% de la circunferencia
- GRADO D: erosiones confluentes que comprometen más del 75% de la circunferencia.

Fisiopatología

- EEI hipotensivo: <10 mmHg, <2cm de longitud, <1 cm intraabdominal
- Hernia hiatal: reflujo libre (EEI hipotensivo e intratorácico)
- Relajaciones transitorias del EEI (no desencadenadas por la deglución)
- Disminución del clearance esofágico: deficiencias en el tránsito del bolo alimenticio y exposición al ácido gástrico prolongada

Clínica

Sintomatología típica: pirosis y regurgitación.

Sintomatología asociada: náuseas, vómitos, sialorrea, epigastralgia, pesadez posprandial, eructos, hipo.

Síntomas de alarma: disfagia, odinofagia, hemorragia digestiva, anemia, pérdida de peso, masa epigástrica.

Síntomas atípicos: tos crónica, asma, laringitis posterior, dolor precordial no cardiogénico, globo faríngeo.

Complicaciones

- Úlceras
- Estenosis
- Hemorragia
- Esófago de Barrett
- Adenocarcinoma

Diagnósticos diferenciales

- Acalasia
- Divertículo de Zenker
- Gastroparesia
- Litiasis Biliar
- Úlcera péptica
- Dispepsia funcional
- Angina de pecho

Diagnóstico

“El diagnóstico es **clínico**”

Métodos complementarios de estudio

1. **Clínica:** síntomas de pirosis y regurgitación.

2. **Estudios morfológicos:**

- **VEDA:** indicada en pacientes mayores de 50 años, 5 o más años de antigüedad de síntomas, ERGE refractario o con síntomas de alarma.

El objetivo es categorizar la enfermedad, la detección y manejo de las complicaciones.

Tomar biopsias en caso de sospecha de lesión orgánica, esófago de Barret, esofagitis en inmunodeprimidos, úlcera profunda o irregular, sospecha de esofagitis eosinofílica (lesiones compatibles o disfagia sin lesión aparente).

- **Esofagograma baritado:** útil para la detección de hernia hiatal, complicaciones y en la evaluación prequirúrgica. Baja sensibilidad en la detección de esofagitis erosiva. Performance en el diagnóstico de reflujo espontáneo 95% especificidad, 52% sensibilidad.

3. **Estudios funcionales esofágicos:**

a) *Evaluación de la motilidad esofágica:*

- **Manometría:** de elección para el estudio de los trastornos de la motilidad. Permite evaluar presión y relajación del EEI, entre otras variables. Ante sospecha de enfermedades que produzcan RGE (ej. Esclerodermia).

Investigar trastornos de la motilidad generados por el RGE (ej. Nutcracker).

Evaluación prequirúrgica (presiones del EEI <7 mmHg predicen una mala respuesta al tratamiento médico).

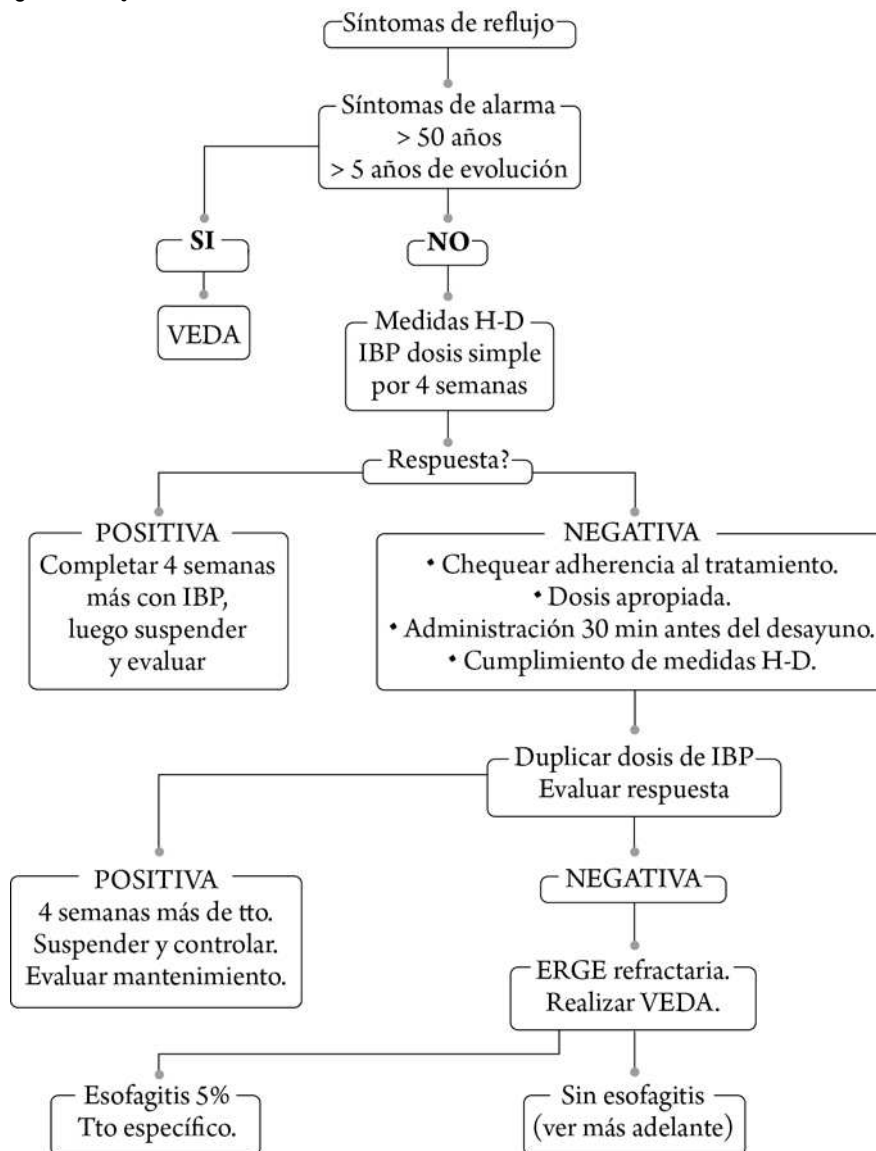
- **Manometría de alta resolución:** permite una mayor resolución espacial y topográfica. Evalúa con mayor precisión el componente del EEI y la contribución de la crura diafragmática a la zona de alta presión de la unión esofagogástrica. El componente crural es evaluado con el aumento de la presión durante la inspiración de la línea de base, datos recientes sugieren que esta medición puede ser un predictor de ERGE. La separación entre el EEI y el componente crural documenta la presencia de hernia hiatal. Además, puede demostrarse la disminución del clearance esofágico (defectos en la amplitud de la onda peristáltica >5 cm, se correlacionan con defectos en el tránsito del bolo alimenticio).

b) Evaluación del reflujo GE: evaluar la cantidad de episodios de reflujo (reflujo patológico) y la asociación entre éstos y los síntomas.

- **pHmetría:** evalúa la presencia de episodios de reflujo ácido monitoreando la caída del pH esofágico. Fundamento: buena asociación entre síntomas de reflujo y $\text{pH} <4$, Se considera anormal cuando el % de tiempo de $\text{pH} <4$ es $>4,2\%$ (representa 45 – 60 minutos/día). Desventajas: 30% falsos positivos en detección de reflujo ácido, no detecta reflujo no ácido, baja sensibilidad (60%) para formas no erosivas.
- **pHmetría inalámbrica (sistema Bravo):** utiliza una cápsula con el sensor de pH que se coloca en el tercio distal del esófago (generalmente mediante endoscopia) y transmite los datos por señales de radiofrecuencia a un receptor que lleva el paciente. Ventajas: mayor sensibilidad (pH e índice sintomático), mayor tolerancia, examen antes y después del tratamiento, monitoreo prolongado (hasta 4 días). Desventajas: mayor costo, disponibilidad. Complicaciones: dolor de pecho, perforación, sangrado.
- **pHimpedanciometría:** evalúa presencia de reflujo ácido y no ácido (débilmente ácidos y débilmente alcalinos), su alcance (extensión proximal), y su relación con síntomas típicos o atípicos. Es el estándar de oro, con una sensibilidad del 98%.
Indicaciones:
 - Diagnóstico del paciente refractario a IBP: evaluar el papel del reflujo no ácido, evaluar la efectividad de la supresión ácida con IBP
 - Evaluación del reflujo atípico: asociación sintomática, cuantificación proximal del reflujo
 - Evaluación prequirúrgica

4. Test para evaluación de síntomas:

- Prueba terapéutica con IBP: primera elección para pacientes que no cumplan criterios para VEDA inicial (pacientes de novo sin síntomas de alarma). Se considera respuesta positiva al alivio sintomático con recaída al suspender medicación. IBP dosis standard por un mes para síntomas esofágicos y dosis doble para extraesofágicos. Ventajas: alta disponibilidad, bajo costo, no invasiva, simple. Desventajas: la negatividad no excluye ERGE, efecto placebo. Sensibilidad 78%, especificidad 54%.

Algoritmo diagnóstico y tratamiento**Tratamiento****Objetivos:**

- Alivio sintomático
- Cicatrización lesiones mucosas
- Evitar la recidiva
- Prevenir las complicaciones (estenosis, esófago de Barrett, úlceras)
- Evitar la progresión del Barrett

Medidas Higiénico-Dietéticas:

- Dieta:
 - Evitar alimentos que precipiten reflujo: grasas, chocolate, menta, café, alcohol
 - Evitar alimentos que produzcan pirosis: cítricos, gaseosas, picantes
- Conductas que permitan disminuir la exposición esofágica al reflujo:
 - Bajar de peso
 - Dejar pasar 2-3 hs de la ingesta antes de acostarse
 - Decúbito lateral izquierdo
 - Dejar de fumar
 - Elevar la cabecera de la cama

Farmacológico:

1. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): tratamiento de primera línea al día de hoy con buen perfil de seguridad. Puede ser administrado en dosis simples, dosis medias, o dosis doble en caso de: síntomas extraesofágicos, esofagitis severa (C-D), Barrett, en pacientes que no responden a dosis simples, Nutcracker secundario a ERGE.

IBP	DOSIS ESTANDAR (mg)	DOSIS DOBLE (mg)	DOSIS MEDIA (mg)
OMEPRAZOL	20	40	10
LANZOPRAZOL	30	60	15
PANTOPRAZOL	40	80	20
RABEPRAZOL	20	40	10
ESOMEPRAZOL	40	80	20

2. Antagonistas de los receptores H₂ (ranitidina, cimetidina), antiácidos, alginatos: producen alivio sintomático rápido, duración breve del efecto (antiácidos), son seguros, menos efectivos que los IBP, eficaces para controlar secreción ácida nocturna. Actualmente hay estudios en los que se han incorporado los anti H₂ como dosis única antes de acostarse en pacientes que estando con IBP presentan síntomas nocturnos. Se recomiendan ante síntomas leves, y en situaciones donde se prevee la aparición de síntomas (tratamiento del reflujo ocasional).

3. Proquinéticos (cinitaprida, mosapride, metoclopramida, domperidona): útiles en pacientes en los que predomina la regurgitación y en los que se demuestra retardo en el vaciamiento gástrico. No beneficiosos para resolución de lesiones. No recomendado como monoterapia.

Cirugía:

Los 2 procedimientos más usados son: funduplicatura de Nissen laparoscópica (360°) y funduplicatura de Tupet (270°). Tiene una eficacia similar a los IBP cuando se realiza por cirujanos experimentados.

Indicaciones:

- Pacientes con síntomas típicos o atípicos que responden a los IBP pero que prefieren la cirugía por:
 - Búsqueda de cura permanente
 - Preferencia del paciente
 - Efectos adversos de los IBP
- Falla de los IBP debida a persistente volumen de regurgitación (control de pirosis con regurgitación persistente)
- Estenosis péptica recurrente
- Complicaciones respiratorias relacionadas con ERGE

Tratamiento endoscópico:

- Radiofrecuencia en la unión gastroesofágica
- Inyección de agentes de carga
- Implantación de bioprótesis en el EEI
- Sutura de los pliegues gástricos proximales

Presenta complicaciones como dolor de pecho, sangrado, perforación esofágica, mediastinitis, muerte. No hay indicaciones definidas hoy en día para tratamiento endoscópico.

Esquemas terapéuticos**ERNE:**

- Medidas H-D
- IBP dosis simple por un mes, ante buena respuesta continuar un mes más

ESOFAGITIS A - B:

- Medidas H-D

- IBP dosis simple por 2 meses +/- terapia adyuvante por 4 - 8 semanas
 - Si hay **Éxito**: a demanda/mantenimiento por 3 - 6 meses
 - Si **Fracasa**: IBP dosis doble +/- terapia adyuvante por 8 - 12 semanas

Éxito: mantenimiento con IBP prolongado

Fracaso: reevaluar

ESOFAGITIS C - D:

- Medidas H-D
- IBP dosis doble +/- terapia adyuvante por 8 semanas.
 - Si hay **Éxito**: mantenimiento con IBP +/- terapia adyuvante a largo plazo
 - Si **Fracasa**: IBP a dosis doble +/- terapia adyuvante por 8 - 12 semanas

Éxito: mantenimiento con IBP a largo plazo

Fracaso: reevaluar

NOTA: terapia adyuvante = terapia de rescate (ej. antiácidos).

Terapia de Mantenimiento: se proponen 3 esquemas: **Step-down**, **Step-up** o **a demanda**.

- Pacientes con esofagitis: IBP dosis media por 6 - 12 meses
- Pacientes con ERNE: IBP a demanda

ERGE refractario

Pacientes con ERGE que no responden o lo hacen sólo parcialmente a dosis estándar de IBP. En la práctica se utiliza la definición de persistencia de síntomas a pesar de tratamiento con IBP a dosis doble por 2 meses. Siempre descartar la falta de adherencia al mismo.

1. 95% de los casos no hay lesión endoscópica:

- Pirosis funcional
- Esófago hipersensible
- Reflujo no ácido – débilmente ácido

2. 5% presenta lesión esofágica:

- Esofagitis por píldora
- Trastorno esofágico asociado a enfermedad ampollar de la piel
- Esofagitis eosinofílica
- Esofagitis infecciosa
- Úlcera, Barrett, Neoplasia

Los síntomas persistentes a pesar del tratamiento con IBP pueden corresponder a:

- Persistencia de reflujo ácido:
 - Falla terapéutica
 - Supresión ácida insuficiente
- Presencia de reflujo no ácido - débilmente ácido:
 - Supresión adecuada del ácido gástrico
 - Reflujo de material no ácido
- Ausencia de reflujo:
 - Otras etiologías (esofagitis eosinofílica, pirosis funcional, etc)

Diagnóstico:

Impedanciometría con pHmetría combinada: se considera el gold standard ya que permite detectar todo tipo de reflujo (ácido y no ácido) y evaluar la correlación sintomática entre los síntomas referidos por el paciente con los distintos tipos de reflujo mediante el índice sintomático (IS) y la probabilidad de correlación sintomática (SAP). Útil en la evaluación de síntomas atípicos (tos, disfonía, etc).

Detecta falla de barrera antirreflujo.

Permite cuantificar la extensión proximal del reflujo.

Permite distinguir entre ERGE y otros trastornos:

- Pirosis funcional (exposición ácida normal + IS negativo)
- Esófago hipersensible (exposición ácida normal + IS positivo)

VEDA: debe realizarse siempre en primer término, a pesar de su bajo rédito, ya que el 5% de los pacientes presenta lesión esofágica.

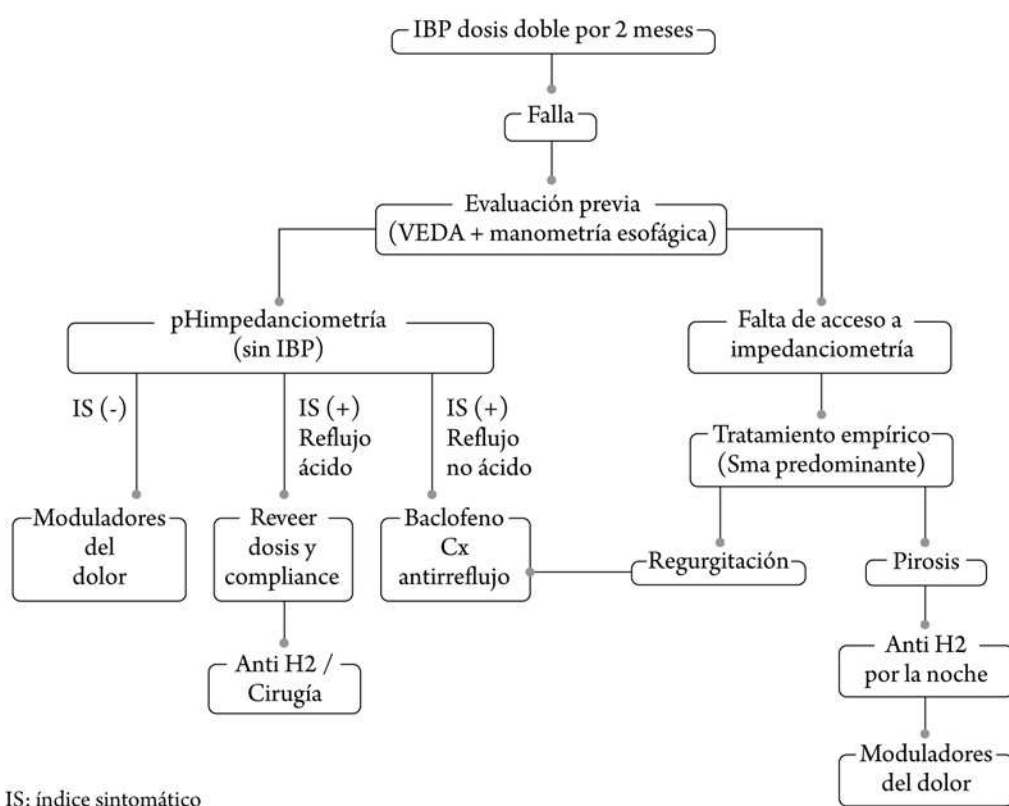
Reflujo débilmente ácido

Corresponde al reflujo de contenido gástrico hacia el esófago con un pH entre 4 y 7. Es responsable de hasta el 40% de los pacientes refractarios a IBP. Se manifiesta con pirosis y regurgitación (sabor agrio o amargo en la boca). El mecanismo de producción se relaciona a la distensión mecánica esofágica y al mayor volumen que los reflujo ácidos.

Tratamiento:

- 1) Farmacológico
 - Disminuir la relajación transitoria del EEI (Baclofeno, Lesogaberan)
 - Disminuir la extensión proximal del reflujo: alginato
 - Promover vaciamiento gástrico (Metoclopramida, Eritromicina, Domperidona)
- 2) Quirúrgico (funduplicatura)

Algoritmo diagnóstico y terapéutico de ERGE refractario



Baclofeno: reductor de la relajación transitoria del EEI, se inicia con 5 mg/día progresando hasta 20 mg cada 8 hs por un mes.

Efectos adversos: somnolencia, mareos, vértigos, etc.

Indicaciones:

- IS (+) para reflujo débilmente ácido
- Regurgitación como síntoma dominante
- Sabor agrio persistente

Moduladores del dolor: amitriptilina, trazodona, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Indicaciones:

- No asociación entre el reflujo y los síntomas: IS (-)
- Cuando no existe reflujo

Bibliografía

1. Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2008 Oct 16;359(16):1700-7
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug; 101 (8): 1900-20
3. Richter JE, Friedenberg FK. Gastroesophageal Reflux Disease. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 9th edition. 2010. Capítulo 43 705-726
4. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct; 135(4): 1392-1413
5. Hershcovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Jul;26(4):367-78
6. Tytgat GN, McColl K, Tack J, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Feb 1 ;27(3):249-56
7. Standards of Practice Committee, Lichtenstein DR, Cash BD, et al. Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc*. 2007 Aug;66(2):219-24
8. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, et al. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol*. 2003 Apr;98(4):740-9
9. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, et al. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Aug 15;22(4):331- 42
10. Pandolfino JE, Roman S. High-resolution manometry: an atlas of esophageal motility disorders and findings of GERD using esophageal pressure topography. *Thorac Surg Clin*. 2011 Nov;21 (4):465-75
11. Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Clinical applications of esophageal impedance monitoring and high-resolution manometry. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Jun;14(3):197-205
12. Malagelada JR. Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Feb;19 Suppl 1:43-8.

ESOFAGITIS NO PÉPTICAS

Autora: Agustina Redondo, Valeria González

Definición

Se incluyen en este grupo aquellas esofagitis de etiologías diversas y no relacionadas a reflujo gastroesofágico.

Clasificación: según etiología:

Infecciosas

Hongos:	Cándida Aspergillus Cryptococcus Histoplasma C.
Virales:	Herpes Simplex CMV Varicela Zoster VEB HIV
Bacterias:	Tuberculosis Complejo MAC Treponema Pallidum Nocardia
Protozoos:	Criptosporidium Trypanosoma cruzi

Secundaria a agentes químicos

- Esofagitis por píldora
- Esofagitis caústicas: Ácidos, álcalis

Secundaria a tratamientos oncológicos

- Quimioterapia
- Radioterapia

Otras

- Esofagitis eosinofílica
- Enfermedades ampollares epidérmicas (pénfigo, enfermedades penfigoides)

Serán descriptas en este capítulo las esofagitis de origen infeccioso (cándida, CMV y HSV), por píldoras y eosinofílica.

1) Esofagitis infecciosas

Esofagitis por Cándida

Epidemiología

La candidiasis esofágica es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes infectados por HIV, con

prevalencia del 10%, en los cuales se considera enfermedad marcadora de SIDA. Se relaciona con inmunosupresión profunda ($CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$) y ocurre en fases tardías de la historia natural de la infección por HIV.

Luego de la localización orofaríngea, es el sitio más frecuente de afectación gastrointestinal por *Cándida*.

Candida Albicans es la causa más común de esofagitis (70-80%), aunque otras especies también se han descrito como *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. Glabrata*, *C. parasilosis* y *C. Dubliniensis*.

Factores predisponentes

Cualquier estado de inmunodepresión es un factor predisponente para su desarrollo. La supresión de la producción de ácido gástrico (tratamiento con IBP prolongado), uso de antibióticos, anormalidades esofágicas funcionales o mecánicas, enfermedades endócrinas como DM, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo, edad avanzada, alcoholismo, desnutrición y uso de corticoides.

Presentación clínica

Asintomática en aproximadamente 20% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más comunes son disfagia, odinofagia y dolor torácico retroesternal.

La presencia de candidiasis orofaríngea y disfagia es predictor de esofagitis candidiásica concomitante. Sin embargo la ausencia de muguet no excluye el diagnóstico debido a que 10% afectan únicamente el tercio distal.

Características endoscópicas

Las formas de presentación pueden ser pseudomembranosa o típica, granulomatosa o nodular y ulceradas que son formas menos frecuentes.

El diagnóstico definitivo se realiza con la visualización endoscópica de las lesiones esofágicas a través de VEDA, lo que permite la toma de muestra para estudio citológico e histológico. La ausencia de lesiones macroscópicas tiene alto valor predictivo negativo por lo que no estaría indicado las biopsias mucosas.

La lesión característica son las pseudomembranas o placas blanquecinas, en forma aislada o confluentes, que tapizan la mucosa esofágica, la cual se encuentra eritematosa y friable. Cuando la infección es severa pueden observarse úlceras.

Según las características endoscópicas (Clasificación de Wilcox) se clasifica:

- Grado 1: Placas blanquecinas, escasas que ocupan menos del 50% de la extensión de la superficie esofágica.
- Grado 2: Placas o exudados blanquecinos numerosos que ocupan más del 50% de la extensión de la superficie esofágica.
- Grado 3: Placas confluentes lineales que ocupan menos del 50% de la extensión mucosa, que condicionan disminución o estenosis de la luz esofágica que se reduce con la insuflación.
- Grado 4: Placas confluentes blanquecinas que ocupan más del 50% de la extensión de la superficie esofágica y condicionan estenosis de la luz que no se reduce con la insuflación.

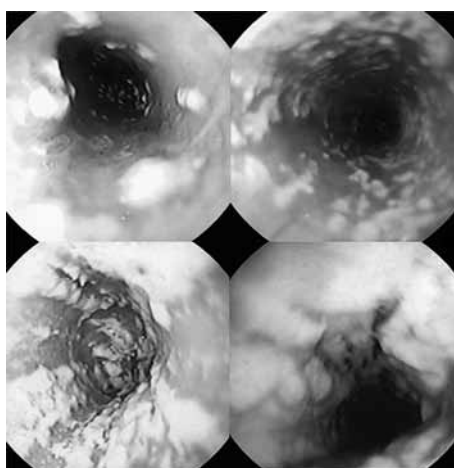


Fig.1 Esfagitis por *Candida spp*: Clasificación de Wilcox

Los diagnósticos diferenciales endoscópicos principales son lesiones por ERGE, acantosis glucogénica, lesiones por CMV y HSV y úlceras por HIV.

Histología

Indicación de biopsia mucosa y/o cepillado (citología): úlceras mucosas, seudomembranas atípicas y sospecha de coinfección (CMV, Herpes). La biopsia demuestra la presencia de levaduras y pseudohifas invadiendo la mucosa teñidas con hematoxilina-eosina o PAS.

Indicación de cultivo (toma de muestra por cepillado estéril de exudado): Sospecha de resistencia a antifúngicos y sospecha de especies atípicas de *Cándida*. Alto rédito diagnóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico generalmente se establece con la endoscopia y la toma de biopsias o cepillado para anatomía patológica y cultivo.

La sensibilidad diagnóstica del cepillado es mayor que la histopatología.

En pacientes de alto riesgo la presencia de síntomas y signos justifica el inicio empírico de antifúngicos evaluando la respuesta terapéutica a través de la desaparición de síntomas y signos generalmente entre el 3º y el 5º día de tratamiento.

Tratamiento

- Algunos autores ante la sospecha de esofagitis candidiásica, recomiendan un ensayo terapéutico con fluconazol antes de realizar la endoscopia diagnóstica. Esta medida se considera una alternativa costo-efectiva. La mayoría de los pacientes tendrán resolución de sus síntomas dentro de los 5-7 días del iniciado el tratamiento.
- Si los síntomas no mejoran en 3-4 días, debe realizarse VEDA con biopsia y/o cepillado, ya que probablemente existe coinfección con otros gérmenes como CMV y HSV
- El tratamiento de elección es con **fluconazol** a dosis de **200-400mg/día (3-6mg/kg) por 14-21 días siendo de elección la vía oral**
- En pacientes que no toleran la vía oral se puede administrar vía endovenosa fluconazol 400mg/día.
- Tasa de respuesta terapéutica de 80-90%
- Se debe realizar monitoreo con hepatograma (hepatotoxicidad por flucanazol)
- Ante refractariedad al fluconazol se puede indicar: itraconazol solución 200mg/día, posaconazol suspensión 400 mg dos veces por día, voriconazol vía oral o endovenoso 200 mg dos veces día, caspofungín 50mg/día durante 14-21 días
- En pacientes con SIDA se recomienda el tratamiento con HAART para reducir las recurrencias de la enfermedad
- No hay evidencia del beneficio de la profilaxis secundaria.

Esofagitis por CMV

Epidemiología

El CMV es el virus más frecuentemente detectado en las esofagitis infecciosas.

La esofagitis por CMV generalmente compromete a pacientes inmunocomprometidos. A diferencia de la esofagitis por HSV, es excepcional en inmunocompetentes.

Factores de riesgo

- Viremia e inmunodepresión avanzada ($CD4 < 100 \text{ células/mm}^3$).
- La presencia de CMV en sangre (cultivo, DNA o antígeno) es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad invasiva
- Trasplantados de órganos sólidos y MO

Presentación clínica

- El inicio de los síntomas es más gradual que la esofagitis por HSV o *Cándida*
- Las manifestaciones clínicas más frecuentes son *fiebre, odinofagia, náuseas y vómitos*. Ocasionalmente dolor quemante retroesternal y disfagia.

- **Localización:** Afecta principalmente el esófago medio y distal, aunque también está descrito el compromiso difuso
- **Complicaciones:** hemorragia digestiva (5%) y raramente estenosis o fístulas traqueobronquiales

Características endoscópicas

La apariencia endoscópica es variable. Se pueden observar desde pequeñas erosiones superficiales *serpinginosas* y de aspecto geográfico hasta úlceras gigantes y *profundas* o esofagitis superficial difusa.

Pueden encontrarse lesiones únicas o múltiples, aisladas o confluentes. Cuando se presentan en forma múltiple pueden tener puentes de mucosa sana (puentes mucosos) que las unen.

Los bordes de la lesión son pocos elevados y bien delimitados (en molde de medallón).

En pacientes con SIDA, las úlceras son frecuentemente grandes y profundas y pueden ser > 20mm.

El diagnóstico diferencial endoscópico principal es con las úlceras ideopáticas por HIV.

Deben tomarse múltiples biopsias desde la base de las úlceras, ya que el efecto citopático del CMV está presente en los *fibroblastos de la submucosa* y en las *células endoteliales* (en lesiones por HSV en el epitelio escamoso). No hay consenso en relación al número de muestras a tomar, se recomiendan muestras con alto rédito diagnóstico.



Fig. 2 Lesión esofágica por CMV

Histología

La biopsia demuestra destrucción tisular y la presencia de cuerpos de inclusión citoplasmáticos o intranucleares basófilos con una reacción inflamatoria alrededor y halo perinuclear.

Estas inclusiones se encuentran en células gigantes denominadas *citomegálicas*, que tienen 2-4 veces el tamaño normal (signo patognomónico).

Diagnóstico

Se establece a partir de las biopsias tomadas en fondo de la úlcera. Se realiza estudio histopatológico, inmunohistoquímica, cultivo y PCR.

Los cultivos virales de las biopsias son menos sensibles y específicos que la histología. La identificación de una inclusión aislada encontrada por inmunohistoquímica no debe considerarse enfermedad por CMV.

La detección de DNA por PCR es el método más sensible.

Laboratorio

La viremia por CMV puede ser detectada por PCR, antigenemia o hemocultivos y puede estar presente en ausencia de enfermedad invasiva.

Dado la alta tasa de exposición previa al CMV, la serología no es de ayuda.

Evaluación oftalmológica:

Los pacientes con enfermedad extraocular por CMV a menudo tienen concomitantemente retinitis por CMV. Como resultado, todo paciente con diagnóstico de CMV gastrointestinal debe ser sometido a una evaluación oftalmológica para búsqueda de retinitis, con exámenes repetidos cada 6 meses hasta que el recuento de CD4 sea $> 100 \text{ células/mm}^3$.

Tratamiento

- Se debe administrar **ganciclovir** 5mg/k cada 12 horas EV. La duración del tratamiento no está establecida, pero por consenso se prefieren de 14-21 días.
- Tratamiento vía oral: Valganciclovir 900 mg cada 12 horas VO, se sugiere administrar luego de la resolución de los síntomas iniciales o de mantenimiento. No se recomienda como tratamiento inicial.
- Ante cepa CMV resistente a ganciclovir: Foscarnet.

Monitoreo: Tanto el ganciclovir como el valganciclovir pueden ocasionar mielosupresión. Se recomienda hemograma cada 2 semanas (neutropenia y trombocitopenia).

Inicio de HAART: El inicio del HAART es un adyuvante importante en el tratamiento de infecciones oportunistas. Debe comenzar antes de la resolución de los síntomas iniciales.

Esofagitis Herpética

Constituye la segunda causa más frecuente de esofagitis infecciosa. Ambos serotipos (HSV tipo 1 y tipo 2) pueden ser causales de la afectación esofágica. La esofagitis herpética es una enfermedad generalmente oportunista que aparece en pacientes inmunodeprimidos:

- HIV (marcadora de SIDA)
- Enfermedades oncohematológicas
- Receptores de trasplante de médula ósea u órganos sólidos
- Quemaduras cutáneas extensas
- Enfermedades del tejido conectivo
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Tratamiento con corticoides o inmunosupresores

En pacientes inmunocompetentes es una entidad rara y parece ser una enfermedad autolimitada.

Generalmente ocurre como una reactivación ante la inmunodepresión o menos frecuentemente como primoinfección.

Epidemiología

En el inmunocompetente aparece principalmente en pacientes jóvenes menores de 40 años y de sexo masculino. En el 20% de los casos existe una exposición familiar con lesiones herpéticas antes del inicio de los síntomas.

Factores predisponentes

- Intubación NG dentro de los 3 meses del diagnóstico.
- Uso de corticoides cuando son administrados a una dosis $> 5 \text{ mg/k/día}$ por ≥ 3 días, dentro de los 10 días del diagnóstico de EH.
- Quimioterapia dentro del mes del diagnóstico.

Presentación clínica

En la mayoría el inicio de los síntomas es agudo pero pueden existir pródromos (fiebre y síntomas respiratorios). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: *odinofagia*, *disfagia*, *pirosis* y *dolor torácico*. Otros síntomas incluyen: mialgias y pérdida de peso debido a la pobre ingesta oral. Cerca del 25% pueden coexistir con herpes labial, cutáneo o úlceras orofaríngeas. Raramente pueden ocurrir complicaciones: hemorragia, perforación, fistulas traqueoesofágicas.

Características endoscópicas

- En estadios tempranos se pueden observar pequeñas vesículas, de 1-3mm, que luego se rompen para formar úlceras, habitualmente menores de 2cm.
- Las úlceras son múltiples, pequeñas y *superficiales* o bien circunscriptas, en *sacabocados* y con bordes sobreelevados que dan apariencia de *volcanes*, pero de poca profundidad (a diferencia de las úlceras por CMV que son lineales y profundas)
- Estas lesiones pueden coalescer para formar un patrón en empedrado
- La mucosa habitualmente se observa *eritematosa* y *friable*
- También pueden estar presentes: exudados blanquecinos, placas o esofagitis erosiva
- **Localización:** las lesiones predominan en el tercio medio-distal del esófago y con menor frecuencia en forma difusa
- Deben tomarse muestras de biopsia o cepillado de los bordes de la úlcera, donde es más probable observar el efecto citopático del virus

Histología

Los hallazgos histológicos incluyen: células gigantes multinucleadas, núcleos con vidrio esmerilado, inclusiones eosinofílicas (cuerpos de inclusión Cowdry tipo A) que ocupan hasta la mitad del núcleo y balonización de las células epiteliales.

Diagnóstico

- Los métodos más efectivos son histopatología y cultivos virales de biopsias esofágicas que juntos tienen una sensibilidad de 97%. El valor del cultivo viral sin histopatología es incierto debido a que dicho aislamiento puede representar una diseminación viral asintomática.
- También puede solicitarse tinción inmunohistoquímica y serología (seroconversión).
- PCR HSV-DNA es de valor diagnóstico. Es más sensible, costoefectiva, rápida y fácil comparada con los cultivos.

Tratamiento

- **Inmunocomprometidos:** Acyclovir 400 mg VO 5 veces/día durante 14 a 21 días es efectivo y tiene escasos efectos adversos.
- **Inmunocompetentes:** Generalmente resuelven de forma espontánea. Aunque pueden resolver más rápidamente los síntomas con tratamiento. Se sugiere un curso corto de acyclovir 200 mg VO 5 veces/día o 400 mg VO 3 veces/día por 7 a 10 días.
- **Pacientes con disfagia u odinofagia severa:** Pueden requerir internación para tratamiento antiviral parenteral, manejo del dolor, hidratación o alimentación.
Sin tolerancia oral: Acyclovir 5 mg/kg IV cada 8 hs por 7-14 días. Luego de una mejoría se puede rotar a vía oral hasta completar el tratamiento.

Diferencias entre esofagitis herpética y por CMV

	HSV	CMV
Afección a inmunodeprimidos	++++	++++
Afección inmunocompetentes	++ (<40 años y ♂)	+
Clínica	Fiebre, Dolor torácico, odinofagia +/- herpes labial u orofaríngeo	Fiebre, dolor torácico, odinofagia
Endoscopia	Úlceras múltiples, superficiales, en sacabocados, con bordes sobreelevados (volcanes)	Úlceras lineales o serpinginosas y profundas
Células afectadas	Epitelio escamoso	Fibroblastos de la submucosa y endotelio
Sitio de biopsia	Bordes de la úlcera	Base de la úlcera
Histología	Células gigantes multinucleadas, inclusiones eosinofílicas, núcleos en vidrio esmerilado	Destrucción tisular y cuerpos de inclusión citoplasmát. e intranuclear. en células gigantes (citomegálicas)
Tratamiento	Aciclovir 400 mg 5 veces día durante 14-21 días	Ganciclovir 5 mg/kg 2 veces día por 3-6 semanas

2) Esofagitis por píldora

Es la lesión de la mucosa esofágica asociada a la ingesta de medicamentos.

Los medicamentos pueden inducir injuria esofágica por vía sistémica o por acción local.

Se detallarán en esta sección aquellos que ocasionan daño directo por acción local.

Algunos ejemplos de los efectos sistémicos incluyen reflujo gastroesofágico promovido por relajación del músculo liso y compromiso del sistema inmune, inducido por la medicación, resultando en complicaciones infecciosas.

Epidemiología

La incidencia estimada es de 3.9/100000 habitantes por año.

Se han implicado más de 100 sustancias desde el primer reporte de esta enfermedad en 1970.

Los pacientes ancianos son de particular riesgo, ya que consumen más medicamentos, tienen menor producción de saliva y mayor incidencia de cardiomegalia (a expensas de la aurícula izquierda).

Predomina en el sexo femenino (66%).

Patogenia

La injuria requiere que la cápsula o píldora permanezca en el esófago por un intervalo prolongado y que su contenido sea inherentemente cáustico a la mucosa.

Esta teoría es apoyada por la lesión esofágica típica que muestra una úlcera pequeña en sacabocados en un área limitada que estuvo en contacto con elevadas concentraciones del medicamento, liberado al disolverse la píldora.

Factores que incrementan el riesgo

- Forma de administración del medicamento: en posición supina o acostarse inmediatamente o con insuficiente cantidad de líquidos
- Factores esofágicos: estenosis anatómicas o patológicas del esófago, trastornos de la motilidad
- Factores asociados a la droga: relacionados a la solubilidad, pH, fórmulas de liberación sostenida, forma o tamaño de la pastilla, etc
- Mayor tiempo de permanencia de la droga en el esófago: depende de los tres anteriores

Localización

Los sitios más comúnmente afectados son áreas en las que el lumen esofágico está habitualmente estrechado:

- A nivel del arco aórtico (75%): Unión del tercio superior y medio del esófago, por compresión extrínseca del arco y por reducción fisiológica de la amplitud de la onda peristáltica esofágica.
- Unión esofagogástrica.
- A nivel de aurícula izquierda hipertrófica.

Drogas

Entre las drogas más descritas se encuentran:

- ATB: Tetraciclinas (doxiciclina)
- Bifosfonatos: Alendronato
- AINEs: principalmente aspirina
- Quinidina
- Cloruro de potasio
- Sulfato ferroso
- Ácido ascórbico
- Micofenolato
- Otros

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es generalmente con dolor retroesternal o pirosis (60%), odinofagia (50%) y disfagia (40%).

El inicio de los síntomas puede ocurrir desde pocas horas a un mes luego de la ingestión de la droga.

En la mayoría de los casos, los síntomas resuelven dentro de los 7-10 días, pero en algunos pacientes pueden persistir por muchas semanas.

Raramente puede ocurrir hemorragia, especialmente cuando la injuria es causada por AINEs, estenosis y perforación.

Características endoscópicas

La VEDA es el procedimiento más sensible, donde **los hallazgos son anormales en el 100% de los casos**.

La apariencia endoscópica típica es una *úlcer*a discreta con una mucosa circundante relativamente normal.

Las úlceras pueden variar en tamaño desde 1-2mm a varios centímetros. Pueden ser únicas o múltiples.

Ocasionalmente puede observarse restos de píldora.

Aunque la apariencia histológica es inespecífica, las biopsias son útiles para excluir infección o neoplasia.

Las lesiones ulcerativas producidas por el alendronato tienden a ser severas, involucrando 10cm o más del esófago y se asocian a engrosamiento parietal.

Tratamiento

La mayoría de los casos se autolimitan en 1-6 semanas sin complicaciones.

Cuando es posible se debe discontinuar el tratamiento.

Los antiácidos, bloqueantes H2 e IBP a menudo son prescritos pero no existen fundamentos. Teóricamente, puede utilizarse suspensión de sucralfato que ejerce un efecto protector en la mucosa esofágica y promueve la curación.

3) Esofagitis Eosinofílica

Definición

Enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por síntomas esofágicos intermitentes (disfagia e impactación alimentaria) e infiltración eosinofílica en la mucosa esofágica, en ausencia de causas secundarias incluyendo ERGE.

Epidemiología

Existe un incremento en los últimos años en su prevalencia. Predominio en el sexo masculino (3:1), generalmente es diagnosticada en la 3º - 4º década y mayor prevalencia en occidente.

Fisiopatología

La patogenia es desconocida. Se cree que ocurre como resultado de factores ambientales y predisposición genética. Existe cada vez más evidencia que sugiere que se trata de un proceso inflamatorio de etiología inmunoalérgica, determinado por una posible reacción de hipersensibilidad frente a ciertos componentes de la dieta o alérgenos ambientales.

Comparado a otras regiones del TGI, el esófago normalmente está desprovisto de eosinófilos. La inflamación crónica probablemente causa engrosamiento de la mucosa, submucosa y muscular propia conduciendo a la fibrosis y remodelamiento.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas clásicos son *disfagia no progresiva e impactación alimentaria*. Generalmente son fluctuantes y parecen correlacionarse con la variabilidad estacional y la exposición a alérgenos exógenos.

Hasta el 50% de los casos de impactación alimentaria en pacientes de edad media pueden atribuirse a EE.

Otras manifestaciones son náuseas, vómitos, dolor torácico y pirosis.

La mayoría tiene antecedentes de alergia (50-80%) basada en la coexistencia de asma, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica, alergia alimentaria y tos crónica.

Hallazgos endoscópicos

Los hallazgos típicos son:

- Múltiples anillos circulares concéntricos que dan el aspecto de *esófago felino o corrugado (traquealización)*
- Surcos longitudinales
- Esófago estrecho o de pequeño calibre con pobre expansión a la insuflación
- Estenosis particularmente proximal o distal (aparición de anillos de Schatzki)
- Exudados blanquecinos superficiales que no desaparecen con el lavado (representan abscesos eosinofílicos) y frecuentemente se confunden con candidiasis
- Pérdida del patrón vascular, con mucosa frágil e inelástica y laceraciones mínimas (mucosa papel crepe)
- Pólipos esofágicos
- En el 10% se observa una endoscopia normal

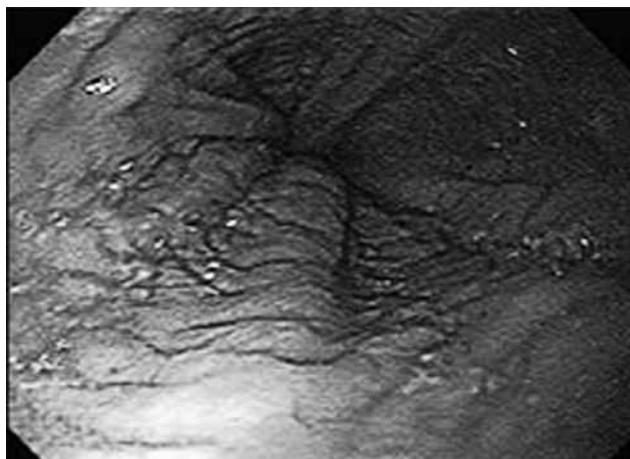


Fig. 3 Signos endoscópicos de Esofagitis eosinofílica

Histología

Los hallazgos patológicos incluyen:

- *Infiltración del esófago por eosinófilos intraepiteliales* ($\geq 15/\text{CGA}$)
- *Microabscesos eosinofílicos* (agregados de 4 o más eosinófilos)
- *Hiperplasia de la capa basal*
- Degranulación y distribución superficial de los eosinófilos
- Edema intercelular o espongirosis
- Elongación papilar
- Inflamación y fibrosis de la lámina propia

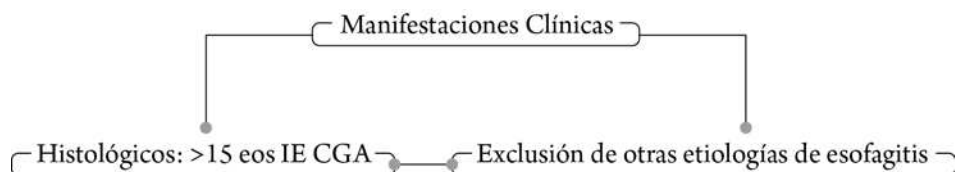
Debido a su naturaleza parcheada deben obtenerse al menos 5 biopsias desde el esófago proximal al distal.

La sensibilidad aumenta de 55% con una sola muestra al 100% con 5 biopsias.

Si existe alta sospecha deben obtenerse biopsias a pesar de un esófago endoscópicamente normal.

Criterios diagnósticos

- 1- **Síntomas clínicos de disfunción esofágica:** Disfagia e impactación alimentaria.
- 2- **Histológicos:** ≥ 15 eosinófilos intraepiteliales por CGA.
- 3- **Exclusión de ERGE:** Ausencia de respuesta con IBP a dosis doble por 6-8 semanas y pHmetría negativa.
- 4- Exclusión de otras condiciones que causan eosinofilia esofágica: parasitosis o infecciones micóticas, síndromes hipereosinofílicos, desórdenes del colágeno vascular, neoplasias, enfermedad de Crohn, etc.
- 5- Biopsias del estómago y duodeno normales para excluir gastroenteritis eosinofílica.



Puede haber eosinofilia periférica (30-50%), pero generalmente es leve. Aproximadamente 60-70% presenta aumento de los niveles de IgE.

Tratamiento

Higiénico-dietético: Existen pocos estudios en adultos. En pacientes pediátricos se demostró que son altamente eficaces. Existen tres estrategias:

- Eliminación de la dieta de alérgenos alimentarios con fórmulas elementales o basadas en aminoácidos
- Realizar una dieta con el objetivo de eliminar aquellos alérgenos demostrados con pruebas de alergia (prick test)
- Eliminación empírica de los 6 grupos de comida que desencadenan la EE: soja, huevos, leche, trigo, mariscos y nueces

Corticoides

- Los corticoides son considerados el tratamiento de elección. Tanto la vía sistémica como la tópica son igualmente efectivos
- La mayoría de los pacientes tienen recurrencia de los síntomas al suspender el tratamiento, requiriendo dosis repetidas
- Debido al alto riesgo de efectos adversos con los corticoides sistémicos y la necesidad de terapia de mantenimiento, los **corticoides tópicos** son la mejor elección

Corticoides tópicos

- **Fluticasona:** Se administra cursos de tratamiento durante 6 semanas de fluticasona aerosolizada a una dosis de 220 mg, 4 puff sin espaciador, deglutida con una mínima cantidad de agua, dos veces al día. No se debe comer ni beber 30 minutos después de cada dosis.

Genera alivio de la disfagia por un mínimo de 4 meses y la mayoría comienza a tener mejoría al finalizar la 1ª semana de tratamiento.

Entre 50-60% presenta recaída luego de los 4 meses, pero puede administrarse un segundo curso de tratamiento.

- **Budesonida:** También está descripto el uso de budesonida viscosa tópica, 2mg por día, durante 4-6 semanas.

Corticoides sistémicos

Indicado en pacientes con *síntomas muy severos o refractarios al tratamiento tópico*. Se utiliza prednisona 40-60 mg/día o metilprednisolona 1.5mg/kg, cada 12 horas durante 4 semanas.

Montelukast: Inhibidor selectivo de los leucotrienos. Se lo ha estudiado en un grupo pequeño de pacientes y se observó alivio sintomático en el 88% de los casos con 20-40mg/día durante 14 meses.

Los principales efectos adversos son mialgias y náuseas. Todavía se requieren más estudios para ser recomendado.

Mepolizumab: Anticuerpo monoclonal humanizado contra la IL-5 (mediador inflamatorio que juega un rol en la patogenia de la EE).

Se ha evaluado este tratamiento en pacientes con síndromes hipereosinofílicos, observándose una reducción significativa en la eosinofilia tisular. Se requieren más estudios para ser recomendado.

Dilatación esofágica: Sólo debe realizarse en aquellos pacientes refractarios al tratamiento médico y con disfagia severa, que presentan estenosis.

Pequeñas series de casos han reportado alivio de la disfagia luego de la dilatación, pero la mayoría desarrollan recurrencia en 3-8 meses, particularmente si el tratamiento médico concomitante no ha sido utilizado.

Las complicaciones documentadas de la dilatación son perforación, desgarros mucosos y dolor torácico.

Bibliografía:

1. Jan Weile, Benjamin Streeck et al. Severe Cytomegalovirus-Associated Esophagitis in an Immunocompetent Patient after Short-Term Steroid Therapy. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009, 3031-3033.
2. Mark Jacobson. AIDS-related cytomegalovirus gastrointestinal disease. *UpToDate* versión 17.3
3. Draganov Peter. Eosinophilic Esophagitis. *World Journal Gastroenterology*. 2009; 15:7-10
4. David J. Kearney, George B. McDonald, Feldman: Sleisenger & Fordtran's Esophageal Disorders Caused by Infection, Systemic Illness, Medications, Radiation, and Trauma. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 9th ed. (2010), Chapter 34.
5. Eduardo Canalejo, Fernando García Duran. Herpes Esophagitis in Healthy Adults and Adolescents. *Medicine & Volume* 2010; 89, Number 4.
6. Hierry Genereau, Olivier Lortholary. Herpes Simplex Esophagitis in Patients with AIDS: Report of 34 Cases. *Clinical Infectious Diseases* 1996;22:926-31
7. Ambunathan Ramanathan, Majed Rammouni, Herpes Simplex Virus Esophagitis in the Immunocompetent Host: An Overview. *The American Journal of Gastroenterology* 2000; 95, No. 9
8. S. Kato, R. Yamamoto, et al Herpes simplex esophagitis in the immunocompetent host. *Diseases of the Esophagus* 2005; 18, 340-344.
9. Tomoki Bando, Mitsunobu Matsushita, et al Herpes simplex esophagitis in the elderly. *Digestive Endoscopy* 2009 21, 205-207
10. J. A. Underwood, J. W. Williams, R. F. Keate. Clinical findings and risk factors for Candida esophagitis in outpatients. *Diseases of the Esophagus* (2003) 16, 66-69
11. Dimas Alexandre Kliemann, Alessandro Comarú Pasqualotto, et al Candida esophagitis: species distribution and risk factors for infection. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 2008, 50(5): 261-263.
12. Ana Luiza Werneck-Silva, Ivete Bedin Prado Role of upper endoscopy in diagnosing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15(9): 1050-1056
13. G. Pappas, Carol A. Kauffman, Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:S03-35
14. G. N. Zografos, D. Georgiadou, et al. Drug-induced esophagitis. *Diseases of the Esophagus* 2009; 22, 633-637
15. Fabio Pacea, Spinello Antinori, et al. What is new in esophageal injury (infection, drug-induced, caustic, stricture, perforation)? *Current Opinion in Gastroenterology* 2009;25:372-379
16. Marc P Pusztaszeri, Robert M Genta and Byron L Cryer. Nature Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: clinical and pathologic considerations. *Nature clinical practice Gastroenterology & Hepatology* 2007 Vol 4 NO 8
17. Simona Vălean, Magda Petrescu. Pill Esophagitis: Two case reports. *Romanian Journal Gastroenterology* 2005;14:159-163.
18. Glenn T. Furuta, Chris A. Liacouras, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-136
19. Anand R Gupta, Peter V Draganov. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009 7; 15(1): 17-24
20. Ferguson, A; et al Eosinophilic esophagitis: an update. *Diseases of the Esophagus* 2007 20, 2-8
21. N. Gonsalves, P. Kahrilas. Eosinophilic oesophagitis in adults. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21, 1017-1026
22. B. Yan, E. Shaffer. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009;58:721-732
23. S. Pasha, J. DiBaise, et al Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Diseases of the Esophagus* 2007 20, 311-319
24. Venkatesh Kanakalaa, Christopher A. Lamb The diagnosis of primary eosinophilic oesophagitis in adults: missed or misinterpreted? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2010, 22:848-855.
25. Alex Straumann and Petr Hruz What's new in the diagnosis and therapy of eosinophilic esophagitis?. *Current Opinion in Gastroenterology* 2009;25:366-371

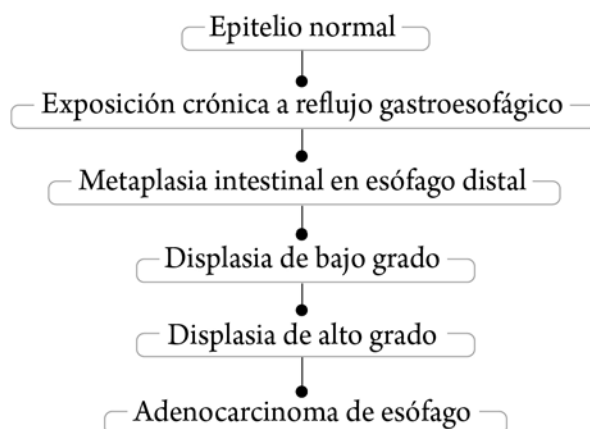
ESÓFAGO DE BARRETT

Autores: Roberto Barros, Vanina Grillo, Sebastián Esteves

Introducción

- Es un cambio en el epitelio del esófago distal, de cualquier longitud, que puede ser reconocido mediante endoscopia como mucosa de tipo columnar y es confirmado por histología como metaplasia intestinal.
- Se detecta en 6-12% de los pacientes con ERGE.
- En un estudio multicéntrico realizado en Argentina con 397 pacientes adultos que fueron sometidos a endoscopia digestiva alta por síntomas de reflujo gastroesofágico, el 5% presentó esófago de Barrett.
- La mayoría de los pacientes no refieren síntomas específicos, ya que el epitelio columnar es menos sensible al dolor ocasionado por el reflujo ácido, que el epitelio escamoso.
- Constituye una lesión premaligna, presenta 30 a 40 veces más riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago.

Historia Natural



Factores de riesgo para desarrollar Esófago de Barrett

- Edad avanzada
- Sexo masculino
- Raza blanca
- ERGE
- Hernia hiatal
- Obesidad

Una dieta rica en fibras, vegetales y frutas, y un consumo moderado de vino podrían reducir la incidencia del esófago de Barrett.

Variables clínicas asociadas con injuria mucosa en los pacientes con reflujo gastroesofágico (Barrett > esofagitis erosiva > enfermedad por reflujo no erosiva)

	OR
Edad	1,3
Sexo masculino	4,9
IMC > 25	1,9
Síntomas nocturnos	2,5

Diagnóstico

- Presuntivo → Endoscopia digestiva alta → Epitelio esofágico columnar.
- Certeza → Histología → Metaplasia intestinal especializada: presencia de células caliciformes.

Endoscopia Digestiva Alta

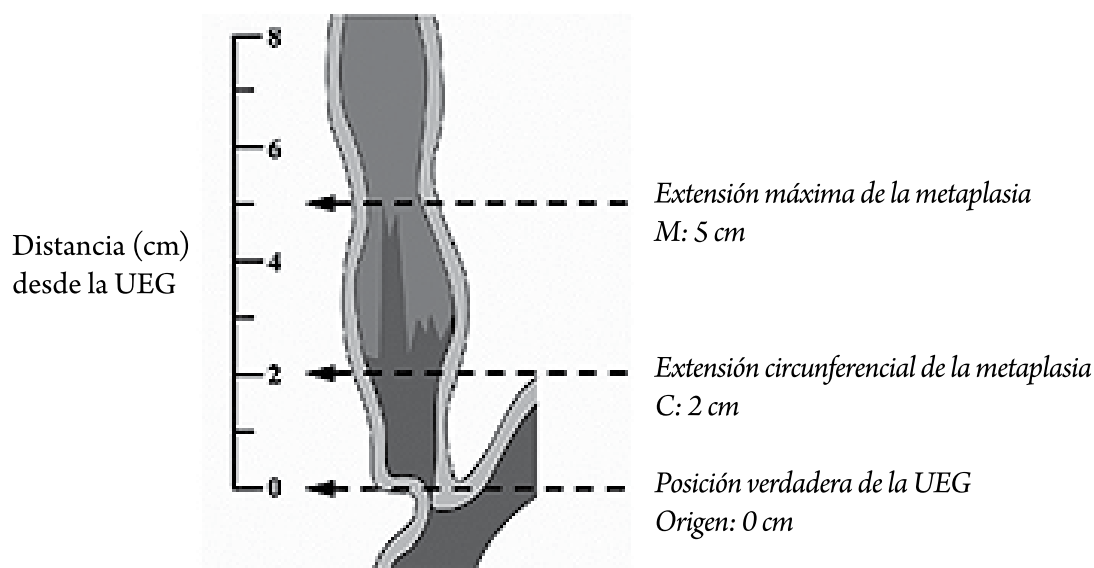
- Permite sospechar diagnóstico de esófago de Barrett.
- Exactitud diagnóstica está directamente relacionada con el tipo de endoscopio utilizado y el refuerzo mediante técnicas de cromoescopía.
- Una endoscopia de screening inicial puede ser apropiada en pacientes seleccionados: síntomas de RGE varias veces por semana, de forma crónica (>5 años). Si la endoscopia de inicio es normal, no es necesario continuar con otras examinaciones.

• Tipo de Endoscopios

- Convencional: 100.000 a 200.000 pixels.
- Alta Resolución: 410.000 pixels.
- Alta Resolución + Magnificación: 410.000 pixels + Zoom x 1,5.
- Narrow Band Imaging (NBI).

• Clasificación Endoscópica

- Según longitud:
 - **Barrett de segmento largo:** ≥ 3 cm a partir de la unión esofagogástrica (posee el mayor riesgo de transformación maligna).
 - **Barrett de segmento corto:** < 3 cm de largo.
 - **Barrett ultracorto:** < 1 cm.
- Según forma de prolongación:
 - Lengüeta
 - Islotes
 - Circunferencial
- Criterios de Praga (validados desde el año 2004):
 - Identifica tanto la extensión circunferencial (C) como la extensión máxima (M) a partir de la unión esofagogástrica (reconocida como la finalización de los pliegues gástricos).
 - Mostró excelente acuerdo interobservador entre endoscopistas cuando el epitelio columnar se extiende más de 1 cm sobre la unión esofagogástrica.
 - Por ejemplo: esófago de Barrett C2 M5.



• Cromoendoscopia

- Aumenta el rédito diagnóstico de Esófago de Barrett.
- Identifica zonas sospechosas de displasia o transformación maligna, permitiendo la realización de biopsias dirigidas.
- Colorantes utilizados habitualmente: ácido acético y/o azul de metileno.
- **Clasificación cromoendoscópica: Guelrud** - (ácido acético), índigo carmín
 - **Tipo I:** puntos redondos.
 - **Tipo II:** reticular, túbulos ovalados.
 - **Tipo III:** vellosos.
 - **Tipo IV:** cerebriforme.

La identificación de patrones Tipo III-IV ofrecen una elevada certeza diagnóstica para metaplasia intestinal (S: 95% - E: 89%).

- **Clasificación cromoendoscópica: Sharma** - (ácido acético + índigo carmín).
 - **Tipo circular:** metaplasia gástrica.
 - **Tipo vellosos:** metaplasia intestinal.
 - **Tipo irregular:** displasia o cáncer.

Histología

- Displasia es el escalón final de los cambios citológicos y arquitecturales de la metaplasia intestinal y es el mejor indicador de riesgo para desarrollar adenocarcinoma.
- **Protocolo de Seattle:** biopsias obtenidas en 4 cuadrantes, cada 1-2 cm, en toda la extensión del esófago de Barrett; aumenta la detección de displasia de bajo y alto grado con respecto a muestras obtenidas al azar.
- **Clasificación histológica**
 - **Barrett sin displasia:** tiene riesgo 0.5% anual de progresar a adenocarcinoma.
 - **Barrett con displasia de bajo grado (DBG):** riesgo 0.6 a 1.6% anual.
 - **Barrett con displasia de alto grado (DAG):** riesgo 6.6% anual.

Recomendaciones de vigilancia

- En caso de diagnóstico de displasia de bajo o alto grado, la muestra debe ser evaluada por 2 patólogos de experiencia.
 - **Esófago de Barrett sin displasia:** repetir endoscopia con biopsias a los 6 meses.
Si no hay progresión a displasia realizar control endoscópico cada 3 años.
 - **Esófago de Barrett con DBG:** la inflamación interfiere en la interpretación de la displasia pudiendo sobrediagnosticarla, por lo cual deben repetirse las biopsias luego de 3 meses de tratamiento con dosis altas de inhibidores de bomba de protones (IBP) para confirmar el diagnóstico. Una vez repetidas las biopsias: si hay Barrett sin displasia se procede de la misma manera que en el punto anterior, si en cambio, se confirma la DBG, se puede realizar control endoscópico a los 6 meses y si no hay progresión de la displasia continuar con control endoscópico anual, o bien, realizar tratamiento.
 - **Esófago de Barrett con DAG:**
 - Repetir endoscopia para excluir cáncer.
 - De estar disponible realizar Ecoendoscopia para evaluar áreas de invasión submucosa y/o adenopatías:
 - **Afectación intramucosa:** en Barrett corto no circunferencial realizar mucosectomía endoscópica. Cuando es un Barrett largo con displasia multifocal una buena alternativa es la terapia ablativa (terapia fotodinámica, radiofrecuencia), previa resección mucosa de lesiones focales.
 - **Afectación submucosa:** se considera que hay focos de adenocarcinoma invasor, se sugiere esofagectomía.

Tratamiento

Tratamiento del Esófago de Barrett sin Displasia o con DBG

- Indicar tratamiento con IBP a dosis doble por tiempo indefinido.
- En pacientes sintomáticos se puede asociar a proquinéticos.

- Si no hay respuesta valorar la opción de cirugía antirreflujo.
- Históricamente no se recomendó la terapia endoscópica en el esófago de Barrett sin displasia o con DBG debido a la baja incidencia de cáncer en estos pacientes.
- Barrett sin displasia: NNT (número de pacientes necesarios a tratar para evitar 1 cáncer) en 1 año: 223 // NNT en 5 años: 45.
- Barrett con DBG: NNT en 1 año: 65 // NNT en 5 años: 13.

Numerosos estudios recientes demostraron que el NNT en los subsiguientes 5 años de seguimiento se reduce significativamente y por lo tanto realizar un tratamiento endoscópico en este tipo de pacientes puede ser ampliamente justificado y validado. En especial en los pacientes que presentan esófago de Barrett con DBG. Además, se ha demostrado que en el Barrett con DBG la tasa de progresión anual a adenocarcinoma de esófago es similar al riesgo que presentan los adenomas colónicos con DBG de desarrollar CCR (0.6% vs 0.58%) estando en estos últimos, fuera de discusión, la terapia endoscópica.

Más allá de esta aclaración, actualmente en nuestro servicio, solo se realiza tratamiento endoscópico al esófago de Barrett con DAG.

Tratamiento del Esófago de Barrett con DAG

Debe tratarse siempre debido a la alta probabilidad de desarrollar adenocarcinoma.

Algunas series han reportado que cuando se diagnostica por biopsias DAG, la probabilidad de que exista un cáncer sincrónico es cercana al 40% (siendo un 13% de tipo invasor).

Considerar experiencia del cirujano y del endoscopista para decidir entre terapia quirúrgica y endoscópica.

Técnicas para el tratamiento endoscópico del Esófago de Barrett

Técnicas térmicas
Lasers (Nd: YAG, KTP:YAG)
Ablación por radiofrecuencia (RFA)*
Técnicas fotoquímicas
Terapia fotodinámica*
Mecánica
Resección mucosa endoscópica (RME)*
Otras
Crioablación
Ablación ultrasónica

*más utilizadas en la actualidad

Tratamiento Endoscópico

Las opciones terapéuticas son:

- **Ablación:** ningún método ablativo rescata muestras de lesión para confirmación histológica de profundidad de infiltración.
 - Ablación por radiofrecuencia (RFA)
 - Se basa en la emisión de alto poder de energía en corto periodo de tiempo, permitiendo utilizar el control de la densidad de la misma.
 - Genera vaporización de agua, coagulación de lípidos y proteínas y necrosis celular.
 - Equipamiento: generador de energía, catéter de medida, balón de emisión de energía para tratamiento circunferencial (HALO 360°) y/o para tratamiento focal (HALO 90°), endoscopio convencional de visión frontal.
 - Cuando se utiliza el balón HALO 360°/HALO 90°, se precisa una tensión uniforme de la pared esofágica (para lo que se utiliza otro balón).

- Requiere la previa instilación de acetilcisteína (mucolítico) y agua.
- El sistema permite destruir en profundidad el epitelio y la muscular de la mucosa, sin injuria de submucosa.
- Requiere 2 aplicaciones de energía térmica con electrodos inmersos en el dispositivo (circunferencial o focal).
- Utiliza 10-12 J de potencia durante 1 a 2 segundos.
- Requiere control endoscópico a los 90 días.
- Se recomienda IBP a dosis doble posterior al procedimiento para evitar exposición ácida.
- Tasa de erradicación de displasia: 90.5% en Barrett con DBG y 81% en Barrett con DAG.
- Tasa de erradicación de la metaplasia intestinal: 77.4%.
- Complicaciones: dolor de pecho, dolor abdominal, disfagia, odinofagia, estenosis esofágica (1-14%), sangrado (1.3%) y perforación (muy infrecuente, durante la inserción o remoción del catéter de medida).

• Terapia fotodinámica

- Se administra un fotosensibilizador por vía EV (porfímero sódico), se libera radiación al tejido por medio de fibras que difunden por un balón y se forman radicales de oxígeno que producen muerte celular.
- Es necesario evitar la luz luego del procedimiento para evitar la fotosensibilidad cutánea.
- Tasa de erradicación de displasia: 77%.
- Complicaciones: 30%.
 - Fototoxicidad cutánea 26%.
 - Estenosis 36%, responde a dilatación y terapia con IBP; factores de riesgo: múltiples cursos por sesión, esófago de Barrett largo, presencia de carcinoma intramucoso, resección endoscópica previa, historia de estenosis esofágica.

Resección mucosa endoscópica (RME)

Debido al potencial diagnóstico y terapéutico curativo debe considerarse de primera elección en esófago de Barrett asociado a neoplasia temprana. La resección se considera terapéuticamente efectiva si la lesión está confinada a la mucosa y tiene márgenes lateral y basal libres.

Lesiones polipoides (0-I) o planas (0-IIa y 0-IIb), inclusive las lesiones planas deprimidas (0-IIc), pueden ser tratadas endoscópicamente pero con precaución. Lesiones excavadas (0-III) no son pasibles de terapia endoscópica debido a la alta probabilidad de invasión submucosa. Tasa de erradicación de displasia: 86-100%.

Tasas de recurrencia: 21%, especialmente si el esófago de Barrett residual no recibe tratamiento ablativo.

Complicaciones:

- Estenosis: tiene riesgo del 50% si se realiza resección endoscópica circunferencial.
- Sangrado 10%.
- Perforación <1%.

Técnicas disponibles:

1. Corte (sin inyección previa).
2. Inyección y corte.
3. Inyección, elevación y corte (strip biopsy).
4. Resección mucosa con capuchón.
5. Resección mucosa con ligadura con o sin inyección submucosa (Duette).
6. Disección submucosa endoscópica.

Luego del tratamiento endoscópico indicar tratamiento con IBP a dosis doble por tiempo indefinido.

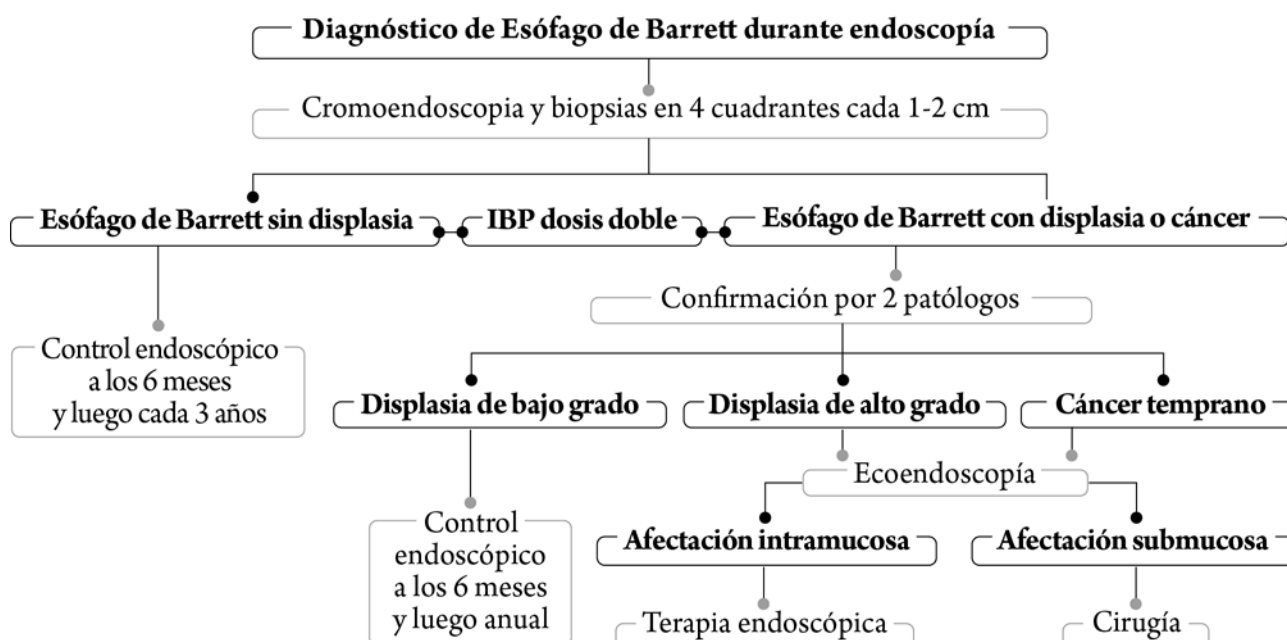
Seguimiento: realizar control endoscópico a los 3 y 6 meses. Si las biopsias son negativas para células atípicas continuar con control endoscópico anual.

Cuadro comparativo entre las dos técnicas de tratamiento endoscópico más utilizadas

RME	RFA
Requiere amplia experiencia del operador	Relativamente fácil de realizar
Internación posterior	Puede realizarse en forma ambulatoria
Tasa de estenosis 26-50%	Tasa de estenosis hasta 14%
Útil para lesiones de poca extensión	Útil para lesiones extensas
Lesiones focales	Re-establece por completo las anormalidades genéticas
Permite evaluación histológica (profundidad y márgenes laterales de lesión)	No permite evaluación histológica

Esofagectomía

- Indicada en pacientes con mínimo riesgo quirúrgico
- Mortalidad: en centros con experiencia oscila entre 3-5%
- Morbilidad: 40-50%
- Complicaciones: 30-50%
- Fugas 9%
- Estenosis 5%
- Neumonía 4%
- Infección de la herida 4%

Algoritmo de Seguimiento y Tratamiento

Bibliografía:

1. Spechler SJ. Barrett's Esophagus. *Clinical practice*. *N Engl J Med* 2002; 346.
2. Rastogi A. Barrett Esophagus. *Endoscopy* 2005; 37(11):1105-1110.
3. Gary W. Barrett Esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122:1569-1591.
4. Deviere J. Barrett's oesophagus: the new endoscopic modalities have a future. *Gut* 2005; 54(1):33-37.
5. Sharma P. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med* 2009; 361:2548-56.
6. Vazquez-Iglesias JL, Alonso Aguirre PA, Diz-Lois Palomares MT. Esófago de Barrett. *Endoscopia digestiva: diagnóstica y terapéutica* 2008; 31:409-418.
7. Pech O, Ell C. Endoscopic therapy of Barrett's esophagus. *Current Opinion in Gastroenterology* 2009; 25:405-411.
8. Chennat J, Waxman I. Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16(30): 3780-3785.
9. Wani S, Sayana H, Sharma P. Endoscopic eradication of Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010; 71 (1):147-166.
10. Konda V, Ferguson MK. Esophageal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma: When and how?. *World J Gastroenterol* 2010; 16(30): 3786-3792.
11. Spechler SJ, Sharma Prateek, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association Technical Review on the Management of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: e18-e52.
12. Olmos J A, et al. Spectrum of endoscopic findings in patients with symptoms related to gastroesophageal reflux disease (GERD) in Argentina: Nationwide Epidemiological Study. *Gastroenterol* 2009; Vol 136 suppl. 1.
13. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; Volume 63, No. 4.
14. Prateek Sharma, John Dent, David Armstrong, Jacques J.G.H.M. Bergman, Liebwijn Gossner, Yoshio Hoshihara, Janusz A. Jankowski, Ola Junghard, Lars Lundell, Guido N. J. Yytgat, and Michael Vieth. The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett's Esophagus: The PragueC&M Criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399.
15. David E. Fleischer, Robert Odze, Bergein F. Overholt, John Carroll, Kenneth J. Chang, Ananya Das, John Goldblum, Daniel Miller, Charles J. Lightdale, Jeffrey Peters, Richard Rothstein, Virender K. Sharma, Daniel Smith, Victor Velanovich, Herbert Wolfsen, George Triadafilopoulos. The Case for Endoscopic Treatment of Non-dysplastic and Low-Grade Dysplastic Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci* (2010) 55:1918-1931.
16. Sachin Wani. Management of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2012, 28:370 - 376.
17. R. E. Pouw, V. K. Sharma, J. J. Bergman, D. E. Fleischer. Radiofrequency ablation for total Barrett's eradication: a description of the endoscopic technique, its clinical results and future prospects. *Endoscopy* 2008; 40: 1033-1040.
18. Nicholas J. Shaheen, Prateek Sharma, Bergein F. Overholt. Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360:2277-88.
19. William J. Bulsiewicz, Nicholas J. Shaheen. Management of Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 21 (2011) 95-109.

ESTENOSIS ESOFÁGICAS BENIGNAS

Autor: Luis Schmunck

Introducción

- Las estenosis benignas de esófago comprenden un cuadro relativamente frecuente, con impacto en la calidad de vida de los pacientes.
- Son una causa importante de disfagia.
- Presentan complicaciones con el tiempo como son la aspiración, pérdida de peso y malnutrición.
- En tiempos pasados la causa más importante estaba representada por la estenosis péptica, en los últimos años su frecuencia ha disminuido debido al uso masivo de medicación como los inhibidores de bomba de protones.
- El manejo de las mismas, en ciertas ocasiones, representa un verdadero desafío, sobre todo cuando se trata de estenosis refractaria.

Clasificación

Pueden clasificarse en:

- **Estenosis simples:** rectas, simétricas, concéntricas, la mayoría tiene un diámetro que permite el paso del endoscopio, menores de 2 cm de longitud (ej: estenosis péptica, anillo de Schatzky o una membrana).
- **Estenosis complejas:** tortuosas, generalmente presentan un diámetro pequeño que impide el paso del endoscopio, mayores a 2 cm (ej: estenosis cáusticas, estenosis radica, estenosis de anastomosis).

Otra forma de clasificarlas es según su localización:

- Estenosis de esófago inferior
- Estenosis de esófago medio
- Estenosis de esófago superior

Estenosis refractaria/recurrentes:

Refractarias: aquellas donde no se logra alcanzar un diámetro adecuado (14mm en 5 sesiones con intervalos de 2 semanas)

Recurrentes: aquellas que han alcanzado un diámetro adecuado (14mm) no logrando mantenerse por 4 semanas. Afectan seriamente la calidad de vida de los pacientes, son de difícil manejo.

Las etiologías que mayormente se asocian con refractariedad son las estenosis cáusticas y las radicas.

Etiologías

Estenosis esófago inferior	Estenosis esófago medio y superior
• Estenosis péptica • Esclerodermia • Intubación nasogástrica • Síndrome de Zollinger-Ellison • Esofagitis por reflujo alcalino • Estenosis esofágicas congénitas	• Estenosis rádica (irradiación mediastinal) • Estenosis cáustica • Por fármacos • Enfermedades dérmicas (Epidermolisis bullosa distrófica, pénfigo, eritema multiforme mayor) • Pseudodiverticulosis esofágica
Estenosis de anastomosis quirúrgicas	

NOTA: la distribución por segmentos es debido a su frecuencia de aparición, no significando que no puedan hallarse en otras localizaciones.

Otras causas de estenosis: enfermedad de Crohn, Candidiasis esofágica, esofagitis eosinofílica, enfermedad de Behçet, posterior al tratamiento de várices esofágicas (esclerosis, ligaduras), membranas, anillos.

Presentación clínica

La disfagia es el síntoma predominante, generalmente se presenta en sus inicios como una disfagia para sólidos, intermitente y progresiva.

Cuando la disfagia se presenta en un primer término como mixta, es decir tanto para líquidos como para sólidos, se debe sospechar en primera instancia alteraciones motoras del esófago.

Otros síntomas: regurgitación, aspiración, dolor torácico, dolor abdominal, pérdida de peso.

Un correcto interrogatorio lleva al diagnóstico certero en un 80% de los casos de disfagia.

Diagnóstico

- Interrogatorio
- Tránsito esofágico baritado: estudio de elección ante la presencia de disfagia, nos permite observar las características de la estenosis así como su extensión, permitiendo elaborar un plan para el abordaje terapéutico.
- Endoscopia digestiva alta: en caso de sospecha de malignidad en el tránsito baritado, sospecha de esofagitis eosinofílica o para realización de tratamiento. En nuestro servicio se realiza de rutina ante estenosis para tomar biopsias, descartando malignidad y esofagitis eosinofílica desde el principio.

Tratamiento

Dirigido a:

- Mejorar síntomas de disfagia
- Evitar las complicaciones
- Prevenir la recurrencia

Opciones terapéuticas:

- Dilatación (con balón o bujías)
- Inyección de corticoides
- Colocación de prótesis
- Terapia incisional
- Mitomicina C
- Cirugía

Dilatación

- Puede ser hidráulica (hidrostática con balón) o mecánica (bujías).
- Puede realizarse con o sin guía radioscópica.
- Con o sin uso de alambre guía. Esto depende de las características de la estenosis. En nuestro servicio es de uso rutinario.
- No está establecido en la literatura el beneficio mayor del uso del balón o bujías.

Dilatación con balón: fuerza de dilatación radial y simultánea en toda la extensión de la estenosis.

- Técnica segura y eficaz. Elección de primera línea en estenosis benignas de esófago.
- Se posiciona el centro del balón a la altura de la estenosis y se insufla el mismo, con agua o con contraste (dependiendo si se utiliza o no fluoroscopia).
- La eliminación de la cintura del balón (generada por la presión de la estenosis sobre el mismo) es indicador de éxito.
- Siempre se comienza con balones de diámetro pequeño y se va progresando, de ésta manera se reducen las chances de perforación.

- Generalmente las estenosis benignas simples de esófago responden de manera satisfactoria a la dilatación con balón. La mayoría requiere de 1 a 3 dilataciones para paliar su sintomatología.
- El tiempo entre sesiones de dilatación no está establecido claramente pero la mayoría de los autores coinciden en realizarlas cada 2 semanas.
- Las estenosis benignas complejas de esófago son más dificultosas de tratar, requieren al menos 3 sesiones de dilatación, y están asociadas a tasas más altas de recurrencia y perforación.

Dilatación mecánica (Bujías): ejercen fuerza radial y longitudinal desde la parte proximal hacia la distal de la estenosis.

- Las más ampliamente usadas son las bujías de Savary-Gilliard.
- Pueden utilizarse con o sin guía fluoroscópica.
- Presentan un alambre guía propio, de igual nombre que las bujías que es más rígido comparado con la guía hidrófila utilizada comúnmente en procedimientos de vía biliar.
- En estenosis simples, puede utilizarse guía de Savary, en casos de estenosis complejas, tortuosas es conveniente sustituir éstas por las guías hidrófilas para reducir las chances de perforación.

Tamaño de dilatación: para ambas técnicas (balón o bujías).

- El primer dilatador a usar debe tener un diámetro aproximado al de la estenosis.
- Regla de los 3: aceptada para la dilatación con bujías. No más de 3 dilatadores consecutivos en una sesión, tomando como primero aquel diámetro más pequeño que ofrezca una mínima resistencia.
- Si bien la regla de los 3 no se aplica a los balones, estudios han demostrado que dilataciones sucesivas de al menos 3 mm de diámetro son seguras para estenosis simples.

Complicaciones de la dilatación:

- Perforación: complicación más importante, tasa de incidencia de 0.1 a 0.4%, el riesgo es menor en estenosis simples y más alto en las complejas, la estenosis que más se asocia con perforación es la rádica.
- Sangrado: generalmente asociado a disrupción mucosa de la estenosis. La tasa de sangrado significativo es de 0.4%.
- Otras complicaciones: aspiración, dolor de pecho, bacteriemia.

Necesidad de sesiones repetidas:

- 30-40% de las estenosis benignas tendrán recurrencia de los síntomas dentro del primer año.
- Predictores de recurrencia sintomática temprana: estenosis compleja, persistencia de pirosis (estenosis péptica), esofagitis eosinofílica no diagnosticada.

Inyección de corticoides

Produce una inhibición local de la respuesta inflamatoria lo que resulta en una reducción del tejido fibrótico. Puede utilizarse como monoterapia, aunque se usa mayormente asociado a dilatación.

Inyección intralesional con triamcinolona (40 mg/ml diluido 1:1 con solución salina), alícuotas de 0.5 ml en los cuatro cuadrantes de la estenosis.

Se utiliza sobre todo para el tratamiento de estenosis recurrentes, ya que su uso combinado con la dilatación mostró un aumento entre los intervalos de dilataciones y disminución de su frecuencia.

Prótesis esofágicas

Comúnmente usadas para paliación de síntomas en estenosis malignas.

La colocación de prótesis esofágicas autoexpandibles totalmente cubiertas (plásticas o metálicas), constituyen una estrategia para control sintomático, sobre todo en estenosis benignas refractarias.

El tiempo de permanencia no está totalmente aclarado, y varía según los estudios publicados en la literatura mundial entre 6 semanas a 3 meses.

Complicaciones:

- Migración: es la complicación más frecuente, su frecuencia de aparición es muy variable entre estudios, pudiendo llegar en algunos hasta un 60%
- Dolor de pecho: en algunos casos es motivo de extracción inmediata de la prótesis
- Hiperplasia: tejido de granulación inducido por la misma prótesis, en ocasiones genera otro tipo de estenosis. Se evita con el uso de prótesis totalmente cubiertas
- Otras complicaciones incluyen:
 - Perforación
 - Sangrado
 - Reflujo gastroesofágico
 - Impactación

Su uso también estaría justificado como tratamiento en casos de sospecha de perforación luego de la dilatación de estenosis, cubriendo la solución de continuidad y manteniendo un diámetro adecuado de la luz esofágica.

Terapia incisional

Terapia que mostró eficacia sobre todo en presencia de anillos de Schatzki y estenosis de anastomosis.

Se plantea su empleo en estenosis cortas (estenosis largas serían una contraindicación relativa).

No se ha establecido una clara diferencia, en cuanto a resultados, con las dilataciones con balón o bujías, sin embargo, repetidas dilataciones conducirían a más fibrosis del tejido, lo que significaría una menor respuesta ante seguidas dilataciones y un aumento en la tasa de complicaciones. Es por eso que ante esta circunstancia la terapia incisional es una opción válida.

Se realizan cortes radiales con knife a lo largo de la circunferencia de la estenosis (técnica realizada en nuestro servicio). Algunos autores proponen realizar además de los cortes, con el mismo knife, resección de la mucosa sobrante entre cortes.

El número de sesiones no está estandarizado y se rige según un seguimiento sintomático del paciente.

Trabajos demostraron a largo plazo (6 y 12 meses) una menor tasa de recurrencia comparado con técnicas de dilatación.

Las complicaciones que se pueden presentar son la perforación, el sangrado (en menor proporción los que son significativos) y dolor.

Mitomicina C

Su uso también estaría restringido para casos de estenosis benignas refractarias.

La Mitomicina C es un agente quimioterápico que inhibe el ARN y la síntesis de proteínas, con propiedades antifibroblásticas. Al inhibir el crecimiento de fibroblastos previene o reduce la formación cicatrizal.

Por si sola no produce resolución de la estenosis, por lo que siempre es complementaria de otros métodos como la dilatación.

El beneficio de su aplicación ha sido demostrado recientemente. No han sido publicados hasta la fecha estudios con un número significativo de pacientes.

Aún así, la aplicación de Mitomicina C podría realizarse de 2 maneras: aplicación tópica, que consiste en rociar la circunferencia de la zona estenosada mediante la utilización de un catéter spray con Mitomicina C luego de la dilatación; otra alternativa es topicación con algodón embebido en Mitomicina C sobre la misma zona, o directamente mojando la superficie externa del balón dilatador y de esa forma ponerlo en contacto con la superficie mucosa. Otra forma de aplicación que en algunos estudios mostró mejores resultados es la inyección de Mitomicina C en alícuotas de 0.5 ml en los cuatro cuadrantes de la estenosis, siempre luego de la dilatación.

Las complicaciones son raras y pueden ser, debidas al procedimiento como la perforación y el sangrado, o debidas a la Mitomicina C como la mielosupresión.

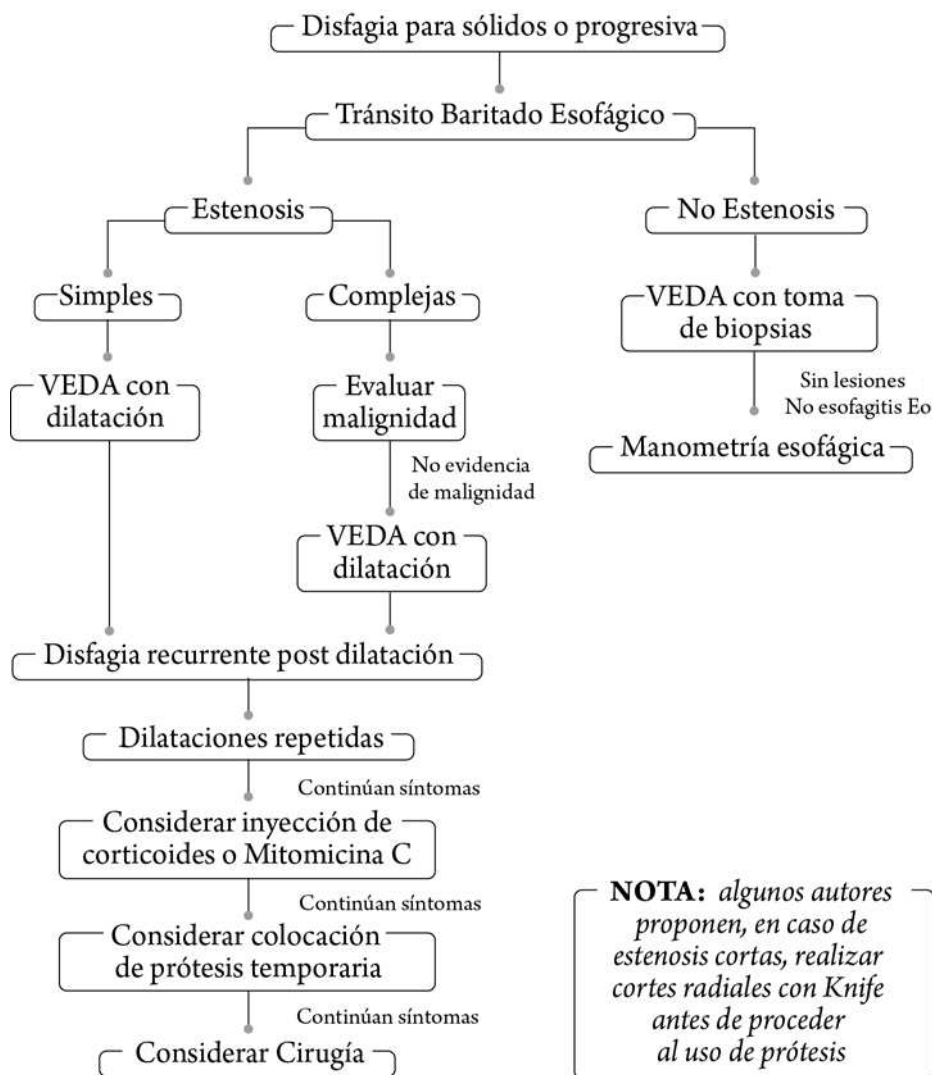
Cirugía

Opción de última instancia teniendo en cuenta que se trata de procesos benignos. Se considera ante estenosis refractarias que afectan en gran medida la calidad de vida de los pacientes.

Las opciones quirúrgicas son muy variables, y van desde intervenciones mínimamente invasivas (ej: resección de la estenosis con abordaje transgástrico y asistencia endoscópica) hasta procedimientos más complejos (interposición colónica o yeyunal).

En general como a estas instancias llegan estenosis complejas y a veces múltiples, los procedimientos más utilizados son los complejos, y de ellos, la interposición yeyunal es la que presenta menos complicaciones.

Algoritmo diagnóstico y tratamiento



Bibliografía:

1. Kim JH, Shin JH, Song Hy. Benign Strictures of the Esophagus and Gastric Outlet: Interventional Management. Korean J Radiol 11(5), Sep/Oct 2010.
2. Ferguson D. D. Evaluation and management of benign esophageal strictures. Diseases of the Esophagus (2005) 18, 359–364.
3. Baron T.H. Management of Benign Esophageal Strictures. Gastroenterology & Hepatology Volume 7, Issue 1 January 2011.
4. Luedtke P, Levine M. S., Rubesin SE, et al. Weinstein D. S., Laufer I. Radiologic Diagnosis of Benign Esophageal Strictures: A Pattern Approach. RadioGraphics 2003; 23:897–909.
5. Egan JV, Baron T H, et al. Esophageal dilation. Gastrointestinal Endoscopy. Volume 63, No. 6 : 2006.
6. Wagh MS, Forsmark CE, Chauhan S, et al. Draganov V. Efficacy and safety of a fully covered esophageal stent: a prospective study. Gastrointestinal Endoscopy Volume 75, No. 3 : 2012.
7. Muto M, et al. Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture. Gastrointestinal Endoscopy Volume 75, No. 5 : 2012.
8. Machida H, Tominaga K, Minamino H, et al. S. Sugimori, H. Okazaki, H. Yamagami, T. Tanigawa, K.Watanabe, T.Watanabe, Y. Fujiwara, T. Arakawa. Locoregional mitomycin C injection for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. Endoscopy 2012; 44: 622–625.
9. Broto JM. Gil-Vernet, G. Royo, M.J. Cabaña hageal Stents in Benign and Malignant Diseases. Am J Gastroenterol 2010; 105:258–273.

CÁNCER DE ESÓFAGO

Autor: Sebastián A. Carrica

Epidemiología

- El cáncer de esófago constituye el 8° cáncer en frecuencia en el mundo, y la 6° causa de muerte por cáncer.
- Las mayores tasas de prevalencia se hallan en sur y este de África, Asia y norte de Francia (60 veces más frecuente que en países de baja prevalencia).
- Relación hombre:mujer es 2-4:1, con edad media al diagnóstico de 67 años.
- En la Argentina la incidencia es intermedia, siendo de 6,9/100 mil habitantes en hombres y 2,4/100 mil habitantes en mujeres.
- Las tasas de mortalidad son altas en nuestro país, de 5,9/100 mil habitantes en hombres (6° causa de muerte en varones) y 1,8/100 mil habitantes, independientemente del subtipo histológico.
- En nuestro país el carcinoma epidermoide es el más común (80-90%), aunque su frecuencia en EEUU y norte de Europa alcanza <30%.
- A su vez, el cáncer de esófago, aumenta la incidencia de 2° tumor primario, principalmente de cabeza-cuello y pulmón.

Clasificación

Epiteliales

- Carcinoma epidermoide
 1. In situ
 2. Superficiales (mucosa y submucosa)
 3. Infiltrantes
- Adenocarcinoma
- Otros: carcinoma fusocelular, células pequeñas, adenoideo-quístico, mucoepidermoide y adenoescamoso

No epiteliales

- Melanoma, GIST y Leiomiosarcoma

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo son diferentes, según el tipo histológico:

Cáncer Epidermoide	Adenocarcinoma
Deficiente estado nutricional	Estado nutricional conservado
Esófagitis crónica Atrofia - Displasia - Cáncer	Metaplasia intestinal Displasia - Cáncer
Tabaco - Alcohol - Ambiente	ERGE - Alcohol - Obesidad
48% distal - 42% medio - 10% proximal	95% distales
Cardias libre	Compromete cardias
Incidencia en descenso?	Incidencia en ascenso

Clínica

- Síntomas esofágicos: disfagia progresiva, de inicio para sólidos y luego para líquidos
- Síntomas de repercusión general: pérdida de peso, anorexia, anemia, astenia
- Otros: odinofagia, regurgitación, sialorrea, dolor, tos, hematemesis, halitosis
- Establecer el Performance Status (PS) siguiendo las escalas de ECOG (*ver tabla*) o Karnofsky

PS. Escala ECOG	
0	Activo. Capaz de realizar trabajo y actividades normales de la vida diaria
1	Restringido en la actividad física intensa pero deambula y es capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario (trabajo de casa, oficina)
2	Capaz de deambular y de todo autocuidado. Incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Más del 50% de horas de vigilia
3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o una silla más del 50% de las horas de vigilia
4	Completamente discapacitado. No puede llevar a cabo cualquier autocuidado. Totalmente confinado a la cama o una silla
5	Muerto

Diagnóstico

- Tránsito baritado de esófago (TBE): en pacientes con disfagia permite la mejor determinación de la extensión de la estenosis esofágica
- Endoscopia (VEDA): se debe registrar localización respecto a arcada dentaria y unión esófago-gástrica, grado de estenosis (no franqueable o en caso de ser franqueable con que diámetro de endoscopio), porcentaje de afectación circunferencial, distancia respecto al músculo cricofaríngeo en tumores de esófago superior
- Cromoendoscopia: con colorantes como el lugol (áreas hipoglucogénicas), ácido acético o índigo carmín (*ver capítulo "Esófago de Barrett"*) permitiría brindar información sobre la extensión y la presencia de lesiones preneoplásicas asociadas
- Biopsias:
 - Se deben tomar 6-8 biopsias de áreas no necróticas (precisión diagnóstica cercana al 96%)
 - En caso de estenosis que dificultan una adecuada toma de muestra es útil el cepillado (mejora el rédito en 20%)
- Resección mucosa endoscópica (RME): en caso de lesiones tempranas podría brindar información precisa sobre el estadio

Estadificación

Para la estadificación tumoral deben solicitarse los siguientes parámetros:

- Laboratorio general con parámetros nutricionales.
- TC de tórax y abdomen con contraste oral y EV.
- Ecoendoscopia (EUS) para determinar el estadio T y N.
 - Estadio T: precisión diagnóstica 90% en lesiones superficiales o estenosis franqueables.
 - Estadio N: precisión diagnóstica de 80% (>10 mm, bordes suaves, redondeados, próximos al tumor primario, hipoeoicos), se incrementa con PAAF a 92-98%.
 - Presenta menos utilidad para reestadificación pos-neoadyuvancia.
- PET scan (mejor PET-TC): mayor sensibilidad para detectar estadio M (modifica estadio en 20% de los casos de TC negativa).
- Tránsito yodado de esófago: en caso de sospecha de fístula esófago-bronquial.
- Cirugía mini-invasiva estadificadora (toracoscopia y laparoscopia): en centros de experiencia de nuestro país es la estrategia recomendada.
- Broncoscopia: recomendado en tumores a nivel o por encima de la carina traqueal.

Estadificación – Sistema TNM (AJCC 7ma edición, 2010):

Estadio T		Estadio N	
Tx	Tumor primario no evaluado	Nx	Sin ganglios demostrables
T0	Sin evidencia de tumor primario	N0	Sin ganglios
Tis	Carcinoma in situ (mucosa) y displasia de alto grado	N1	Con ganglios comprometidos
T1	Invasión LP y submucosa	N1	1-2
T1a	Lámina propia	N2	3-6
T1b	Submucosa	N3	>6
T2	Invasión de muscular propia	Estadio M	
T3	Invasión de adventicia	M0	Sin metástasis
T4	Invasión de estructuras vecinas	M1	Con metástasis
T4a	Resecable (pericardio, pleura o diafragma)	M1a	Ganglios celíacos en tercio inferior o ganglios cervicales en tercio superior
T4b	No resecable (aorta, tráquea, vértebras, etc)	M1b	A distancia

Estadio 0: Tis N0 M0**Estadio Ia:** T1 N0 M0**Estadio Ib:** T2-3 N0 M0 (tercio inferior)**Estadio IIa:** T2-3 N0 M0 (tercio medio o superior)**Estadio IIb:** T1-2 N1 M0**Estadio IIIa:** T1-2 N2 M0 / T3 N1 M0 / T4a N0 M0**Estadio IIIb:** T3 N2 M0**Estadio IIIc:** T4a N1-2 M0 / T4b N1-3 M0 / T4a-b N3 M0**Estadio IV:** cualquier T y N, M1

NOTA: esta Clasificación por TNM corresponde al carcinoma epidermoide.

Pronóstico

Los factores pronósticos más importantes están relacionados con la profundidad, la afectación ganglionar y los márgenes de resección quirúrgicos.

La sobrevida a los 5 años es:

- cáncer de esófago localizado 34.4%
- enfermedad localmente avanzada 17.1%
- metástasis a distancia 2.8%

Tratamiento

La elección del tratamiento adecuado depende del estadio de la enfermedad y de las características clínicas del paciente (PS, comorbilidades, edad, etc). La mayoría de las guías propone un enfoque multidisciplinario.

Tratamiento con Intención curativa

- I. Cirugía (con o sin neoadyuvancia)
- II. Tratamiento endoscópico
 - RME (resección mucosa endoscópica)
 - Terapia fotodinámica
- III. Radio-Quimioterapia definitiva

I. Cirugía

Se entiende por tumor resecable a aquel pasible de una intervención quirúrgica con intención curativa.

La misma puede incluir:

- cirugía (esofagectomía)
- quimiorradioterapia preoperatoria y cirugía

La mayoría de los casos (>50%) presenta una enfermedad irresecable al momento del diagnóstico.

Criterios de Resecabilidad

1. El tumor está a una distancia ≥ 5 cm del músculo cricofaríngeo (MCF).
2. Performance status ≤ 2 , sin comorbilidades que contraindiquen la cirugía.
3. Tumores T1-3 con o sin metástasis regionales nodales (aunque metástasis linfáticas voluminosas o múltiples se deben valorar en conjunto con PS y edad).
4. T 4a (afecta pleura, pericardio o diafragma).

Criterios de Irresecabilidad

1. T4b (invasión de corazón, grandes vasos, pulmón, tráquea, hígado, páncreas o bazo).
2. Pacientes con MTS a distancia o en ganglios linfáticos no regionales no son considerados candidatos.
3. Performance Status 3-4.

Estrategia quirúrgica

- La elección de la técnica quirúrgica depende de la localización del tumor, los tubos disponibles (estómago, yeyuno, colon), la experiencia del cirujano y la elección del paciente.
- Un mínimo de 15 ganglios deben ser remitidos para una correcta estadificación N (en pacientes sin tratamiento quimiorradiante preoperatorio).
- En pacientes sometidos a quimio-radioterapia con recurrencia local puede considerarse una esofagectomía de salvataje.

II. Tratamiento Endoscópico

La RME es de elección en tumores Tis o displasia de alto grado en centros de experiencia.

Algunas consideraciones:

- Se debe realizar EUS previo a RME.
- Si al realizar la RME se obtiene un tumor T1a (compromiso de lámina propia) sin compromiso linfovascular el tratamiento fue realizado con intención curativa.
- En caso de Esófago de Barrett se debe realizar terapia ablativa (radiofrecuencia como método de elección) luego de la RME de la lesión tumoral.

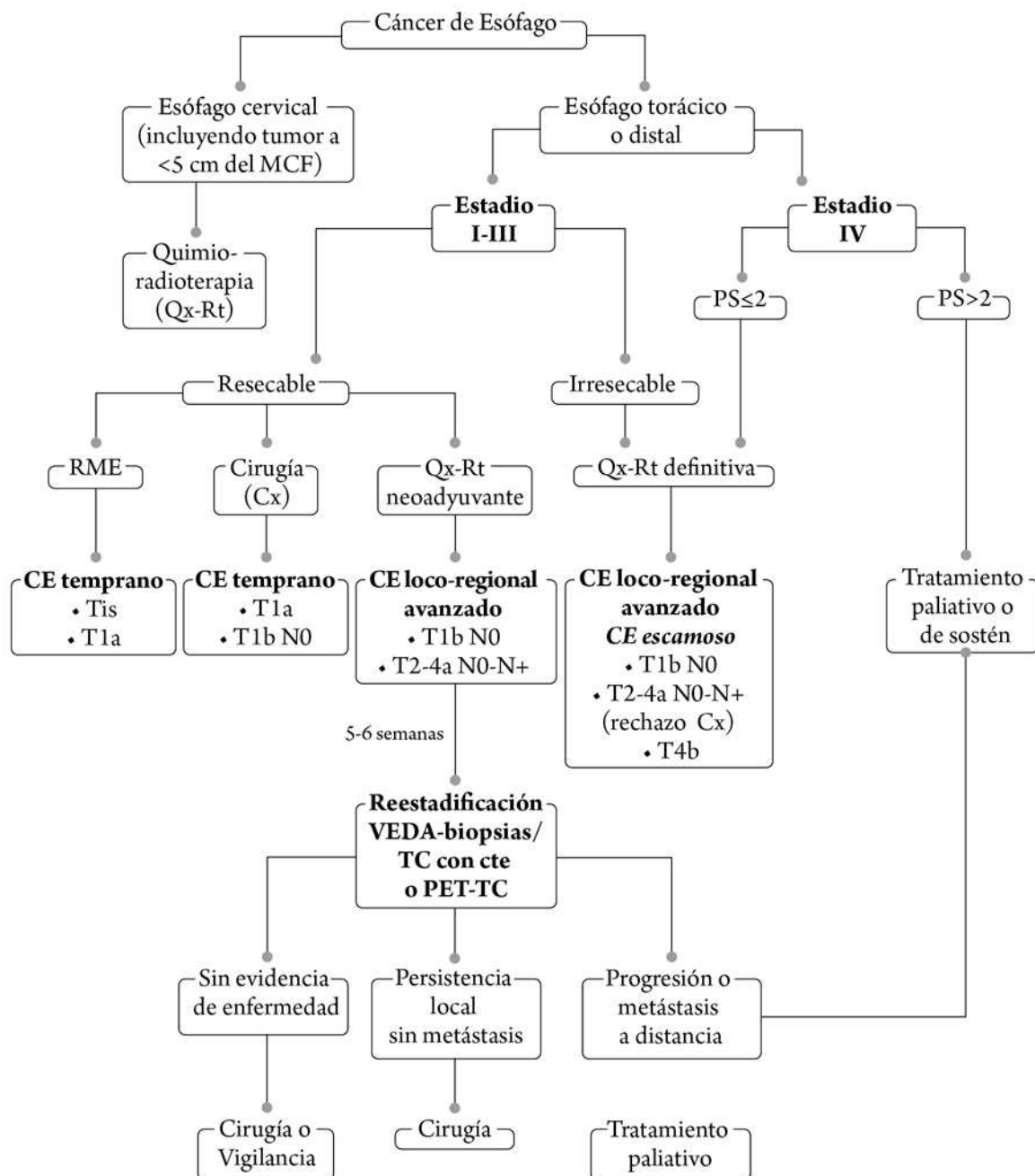
III. Quimio-Radioterapia

Neoadyuvancia

- Se indica para los casos de enfermedad localmente avanzada (T1b N0 o T2-4a N0-N+) en donde ha demostrado mejorar la sobrevida a 5 años (Rt + cisplatino-5FU o Rt + carboplatino-paclitaxel).
- Incrementa la tasa de resección R0.
- El inicio sistémico temprano disminuye la frecuencia de metástasis a distancia.
- La respuesta patológica completa se asocia a menores recaídas luego de la cirugía y a mayor sobrevida global a 5 años.
- A pesar de lo anterior, se describen como desventajas la toxicidad del tratamiento, el riesgo de retraso de la cirugía y la posibilidad de progresión (cirugía dentro de las 6 semanas).

Definitiva

- Se reserva para los casos de CE subtipo escamoso, en donde la cirugía sólo aporta mejor control local sin impacto significativo sobre la sobrevida.
- Pacientes no aptos para cirugía o que rechazan esa posibilidad.
- Instituciones en donde no hay sostén óptimo post-operatorio o sin cirujanos entrenados o con experiencia en esofagectomía.



Manejo posoperatorio y estadificación anatomo – patológica

- **Resección R0** (márgenes libres de enfermedad): vigilancia, excepto en adenocarcinoma en donde N+ requiere tratamiento adyuvante.
- **Resección R1** (enfermedad microscópica): Qx-Rt.
- **Resección R2** (enfermedad residual macroscópica y microscópica): Qx-Rt o terapia paliativa.

Seguimiento

- Control clínico: 1° y 2° año cada 3-6 meses, 3° a 5° año cada 6-12 meses, luego anualmente.
 - En cada visita valorar disfagia, dolor y estado nutricional.
- Análisis de laboratorio y endoscopia sólo si hay sospecha clínica de recidiva.
 - En caso de RME el control se realiza cada 3 meses con VEDA durante el 1° año y luego anualmente.
- TC de tórax y abdomen con contraste ante sospecha de progresión de enfermedad.

Tratamiento de Sostén

El objetivo es prevenir y aliviar el sufrimiento así como mejorar la calidad de vida independientemente del estadio del CE.

Disfagia

- Es necesario establecer la severidad de la disfagia, de manera de tener un parámetro de inicio con el fin de compararlo con la severidad luego de la intervención terapéutica (ver tabla de severidad de disfagia).
- En caso de estenosis en VEDA, en pacientes en los que se realizó tratamiento definitivo, se deben realizar biopsias a fin de descartar recaída.

Se disponen las siguientes alternativas:

- a) Dilatación endoscópica: se pueden utilizar bujías (de tipo Savary) o balón con guía endoscópica o radioscópica. Presenta riesgo elevado de perforación.
- b) Colocación de **prótesis esofágica autoexpandible** (PEAE o SEMS): es la opción recomendada por nuestro Servicio.

Las prótesis presentan variaciones en:

- materiales: metálicas (en su mayoría de nitinol, que consiste en una aleación de níquel y titanio), plásticas o biodegradables.
- longitud.
- diámetro del cuerpo y copas.
- cobertura: parcial, completa o ausencia de cobertura. La cobertura impide el crecimiento tumoral y la hiperplasia a través del mallado de la prótesis, aunque tiene mayor riesgo de migración. La cobertura parcial combina un menor riesgo de migración (por el anclaje que otorgan las copas no cubiertas, con bajo riesgo de obstrucción asociado a la cobertura del cuerpo de la prótesis).
- método de liberación: proximal o distal.

Las prótesis plásticas generan alivio comparable con metálicas aunque presentan mayor riesgo de migración y oclusión (crecimiento tumoral, hiperplasia o impactación de alimentos) y mayores dificultades técnicas (sistema introductor más rígido y de mayor diámetro).

Es por ello que *se prefiere la utilización de prótesis metálicas, parcialmente cubiertas*.

A mayor diámetro menor riesgo de migración, crecimiento tumoral interno y obstrucción, y por otro lado mayor riesgo de sangrado, fistula, perforación y dolor.

En cuanto a la eficacia, las PEAE no incrementan la sobrevida pero alivian disfagia (>90%) y permiten la ingesta oral mejorando la nutrición.

Están indicadas en pacientes con sobrevida >6 meses. Aquellos pacientes con <4 semanas de sobrevida esperada, la indicación es cuestionable.

Técnica:

1. **TBE:** para definir localización, longitud, regularidad de estenosis, relación con MCF y UEG, presencia de fistula traqueo-esofágica (FTE).
2. **Selección de prótesis:** depende de factores tales como longitud de la estenosis, angulaciones, compromiso de la vía aérea y preferencia del operador. Se sugieren prótesis de longitud 3-4 cm mayor que la extensión de la estenosis.
3. Se puede realizar la colocación bajo visión endoscópica y/o radioscópica. Esta segunda opción es recomendada en estenosis infranqueables.
4. Dilatación previa a colocación de prótesis: es opcional, aunque solo se recomienda en caso de estenosis infranqueables por dificultad para la inserción del sistema introductor, ya que la dilatación previa se asocia a mayor riesgo de perforación. Pueden utilizarse bujías Savary hasta un diámetro mínimo 9-10 mm.
5. En caso de utilizar colocación bajo visión radioscópica, realizar marcación de márgenes proximal y distal de la estenosis en forma externa (marcadores radiopacos) o interna (inyección con lipiodol).
6. Colocar guía de Savary (se prefiere usar esta guía por su rigidez, solamente en estenosis franqueables) o guía hidrofílica en caso de estenosis infranqueables).
7. Colocar sistema introductor:
 - a. Guía radioscópica: siguiendo las marcaciones realizadas, hasta que la marca distal de la prótesis supere en 2 cm al margen distal de la estenosis.
 - b. Guía endoscópica: visualizar el extremo proximal de la prótesis por encima del comienzo de la estenosis.

8. Liberar la prótesis lentamente, manteniendo en correcta posición el sistema introductor para evitar la migración de la prótesis.
9. Retirar sistema de liberación con cuidado de no traccionar la prótesis (en caso de resistencia agregar giros repetidos).
10. Confirmar la localización de la prótesis bajo visión endoscópica (sin sortear la prótesis) o radioscópica.

Situaciones especiales

a) Estenosis en tercio inferior y proximidad del cardias

Problemas: la porción distal se proyecta sobre el fondo de la cavidad gástrica quitándole anclaje, esto asociado a los movimientos respiratorios favorece el riesgo de migración. Úlceras por decúbito. Alto riesgo de reflujo gastroesofágico.

Recomendación: utilizar prótesis parcialmente descubiertas (menor chance de migración). Existen prótesis con válvulas antirreflujo.

b) Estenosis en esófago cervical

Problemas: migración, compresión de vía aérea, sensación de globo, dolor, neumonía aspirativa.

Recomendación: no se recomiendan en estenosis a <2 cm del MCF. Se podrían utilizar prótesis esofágicas con diámetros menores (14-16 mm). Existen diseños especiales con copa proximal de menor diámetro y descubierta, y cuerpo de menor diámetro anteroposterior (Expand Stent Cervical diseñada por el Dr. Martinez Horacio de nuestro Servicio).

Tipos de prótesis disponibles

Prótesis	Material	Longitud (cm)	Diámetro eje/ copa (mm)	Cobertura	Válvula antirreflujo	Empresa
Ultraflex	Nitinol	10/12/15	18/23 23/28	pd, nc	No	Boston Scientific
Wallflex	Nitinol	12/15	12/28 23/28	pd, cubierta	No	Boston Scientific
Evolution	Nitinol	8/10/12,5/15	20/25	pd	No	Cook
Polyflex	Poliéster	9/12/15	16/20 18/23 21/28	cubierta	No	Boston Scientific
Expand Stent	Nitinol	11/13/15 (4-17)	18/22 20/25 Otras: 10/12 12/14 14/16	cubierta	Con o Sin	Plastimed
Expand Stent Cervical	Nitinol	8/10/12	Eje: -15 (ant-post) -17 (lateral) Copa: -Sup 18 mm -Inf 19 mm	cubierta	No	Plastimed

Referencias: pd: parcialmente descubierta; nc: no cubierta

Complicaciones asociadas a las prótesis

- Inmediatas (o asociadas a la colocación de la prótesis): aspiración, migración de la prótesis, atascamiento del sistema de liberación, perforación.
- Tempranas (<1 semana): sangrado, dolor retroesternal y náuseas
- Tardías (>1 semana): disfagia recurrente por impactación de bolo o recaída de la enfermedad, migración, FTE, sangrado, ERGE.

Otras opciones para el tratamiento de la disfagia

- Radioterapia externa-Braquiterapia.
- Colocación de Sonda de alimentación con visión endoscópica o procedimientos quirúrgicos (gastrostomía o yeyunostomía).

Severidad de disfagia

Grado de disfagia	Consistencia de alimentos no tolerada
0	sin disfagia
1	Sólidos
2	Semisólidos
3	Líquidos
4	Saliva

Sangrado

- Puede ser secundario a fístula aorto-esofágica.
- Tratamiento
 - Sangrado de superficie tumoral: puede controlarse con terapia de termocoagulación (coagulación con argón plasma o electrocoagulación bipolar).
 - Sangrado tumoral severo: cirugía o radioterapia externa y/o terapia endoscópica.

Nutrición

- Asegurar una vía de alimentación constituye uno de los aspectos importantes del tratamiento.
- Existen diferentes alternativas por donde el soporte nutricional puede aplicarse:
 - **Alimentación enteral por sonda nasogástrica o yeyunostomía quirúrgica** (generalmente como soporte nutricional transitorio o en casos de pacientes que no cumplan indicación de prótesis esofágica).
 - **Gastrostomía quirúrgica**: constituye una opción en casos de CE tipo epidermoide, donde se considere la quimiorradioterapia como tratamiento definitivo.
 - **Prótesis esofágica autoexpandible**: pueden colocarse como tratamiento paliativo o previo al tratamiento quimiorradiante, aunque algunos estudios asocian esta última indicación a mayor riesgo de complicaciones.
 - La **gastrostomía endoscópica percutánea** no se recomienda, dado el posible riesgo de siembra tumoral.

Fístula traqueo-esofágica

- Las fístulas en CE puede ser con tracto respiratorio (tráquea o bronquios) o más raramente con aorta, mediastino o pleura.
- La presencia de FTE indica una sobrevida global en promedio de 3 meses (con un rango evaluado según las distintas series de 1-56 meses).
- Las prótesis esofágicas autoexpandibles (PEAE) demostraron eficacia en cierre (70-100%) de FTE y mejoría de la sobrevida.
- Selección de prótesis:
 - PEAE cubiertas.
 - Mayor diámetro posible para esa localización.
 - Luego de colocación y al finalizar el tratamiento se debe controlar oclusión de FTE con tránsito iodado de esófago.
- Luego del tratamiento, el 30% de las FTE recurren.

Manejo de Lesiones precursoras de CE

Las condiciones que requieren de vigilancia endoscópica para detección precoz del cáncer de esófago son:

- Acalasia (riesgo 7-33 veces, prevalencia 0,4-9,2%): el tiempo y la necesidad de vigilancia está en discusión.
 - Comienzo: 15 años después del comienzo de síntomas.
 - Intervalo: desconocido.
- Tilosis (incidencia de CE 27%): vigilancia recomendada.
 - Comienzo: 30 años de edad.
 - Intervalo: cada 1-3 años.
- Esofagitis cáustica (incidencia de CE 2,3-6,2%): vigilancia recomendada.
 - Comienzo: 15-20 años después de la ingesta de cáusticos.
 - Intervalo: cada 1-3 años.
- Esófago de Barrett: *ver capítulo correspondiente*.

Bibliografía

1. Esophageal and Esophagogastric junction cancers (excluding the proximal 5 cm of the stomach). NCCN Practice guidelines in oncology-v2. 2013
2. Roth B. Cáncer de Esófago. Pautas en Oncología: Diagnóstico, Tratamiento y seguimiento del cáncer. Instituto de Oncología AH Roffo, año 2010:47-52
3. Tomizawa Y, Wang KK. Screening, surveillance, and prevention for esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009 Mar;38(1):59-73
4. Tomaszek S, Cassivi SD. Esophagectomy for the treatment of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009 Mar;38(1):169-81
5. Ku GY, Ilson DH. Preoperative therapy for esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009 Mar;38(1):135-52
6. 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 Apr;63(4):570-80
7. Evans JA, Early DS, Chandraskhara V et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2013 Mar;77(3):328-34
8. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut.* 2011 Nov;60(11):1449-72
9. Brijbassie A, Shami VM. Esophageal cancer: ultrasonography. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009 Mar;38(1):93-104
10. Eslick GD. Epidemiology of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009 Mar;38(1):17-25
11. Sgourakis G, Gockel I, Lang H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2013 Mar 7;19(9):1424-37
12. Sharma P, Kozarek R. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases. *Am J Gastroenterol.* 2010 Feb;105(2):258-73
13. Chan-Sup Shim. "How I do it": Expandable Esophageal Stents. *OMED*
14. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, Chandraskhara V et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2013 Mar;77(3):328-34
15. Wong Kee Song LM, Baron TH. Stents for uncommon malignant and benign esophageal indications (extrinsic compression, esophagorespiratory fistulas, and proximal esophageal obstruction). *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* (2010) 12, 210-215
16. Schweigert M, Dubecz A, Stein HJ. Oesophageal cancer--an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr;10(4):230-44
17. Madhusudhan C, Saluja SS, Pal S et al. Palliative stenting for relief of dysphagia in patients with inoperable esophageal cancer: impact on quality of life. *Dis Esophagus.* 2009;22(4):331-6
18. Burstow M, Kelly T, Panchani S et al. Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis. *Dis Esophagus.* 2009;22(6):519-25
19. Verschuur EM, Kuipers EJ, Siersema PD. Esophageal stents for malignant strictures close to the upper esophageal sphincter. *Gastrointest Endosc.* 2007 Dec;66(6):1082-90

ÚLCERA PÉPTICA

Autores: Sebastián Esteves, Roberto Barros, Mariana Erijimovich

Definición

Lesión deprimida de la mucosa gastrointestinal, que atraviesa la muscularis mucosae, y resulta de la agresión a las células epiteliales por parte del ácido y las pepsinas del lumen. Las erosiones, a diferencia de las úlceras, son lesiones deprimidas superficiales de la mucosa gastrointestinal, que no comprometen la muscularis mucosae. Las úlceras se localizan predominantemente sobre la curvatura menor gástrica en la unión del cuerpo y el antro y en el bulbo duodenal.

Epidemiología

Incidencia

- 500.000 nuevos casos por año
- 1 % anual entre las personas *H. pylori* (+)

Prevalencia

- 5 al 10 % de la población general
- 10 al 20 % en las personas *H. pylori* (+)

Recurrencia

- 4 millones recurrencias / año
- Úlcera Duodenal —● Países Occidentales
- Úlcera Gástrica —● Países Asiáticos

Clasificación

Histológica

- Benigna
- Maligna (2 – 3%)

Localización

- Gástricas
- Duodenales
- Otras (úlceras de Cameron, esófago, yeyuno, etc)

Úlceras gigantes (tamaño)

- Gástricas (> 3 cm)
- Duodenales (> 2 cm)

Según status al momento del diagnóstico

- No complicada
- Complicada

Etiología – Factores Asociados

Frecuentes

- *Helicobacter pylori* (HP)
- AINEs
- Úlceras por estrés

Infrecuentes

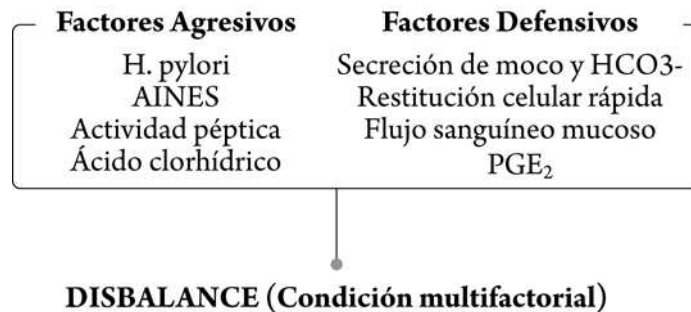
- Hipergastrinemia
- Insuficiencia vascular (consumo de cocaína)
- Amiloidosis
- Enfermedad de Behcet
- Enfermedad de Crohn
- Infecciones (Herpes Virus, CMV, VIH)
- Quimioterapia – Radioterapia
- Síndromes mieloproliferativos con basofilia

Otros Factores Agresivos

(Su presencia exclusiva no condiciona la aparición de la enfermedad)

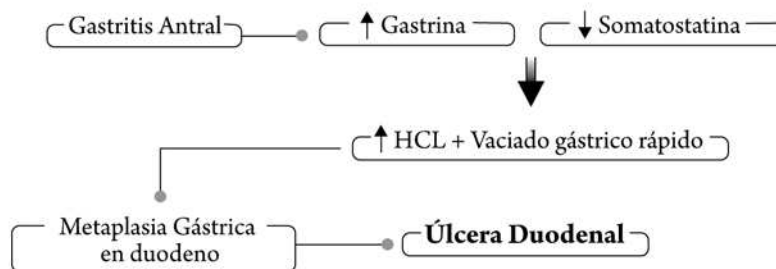
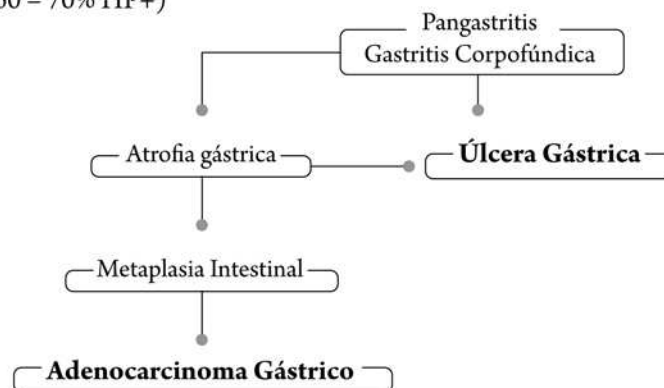
- Tabaco
- Alcohol
- Dieta
- Predisposición genética
- Grupo sanguíneo O

Fisiopatología

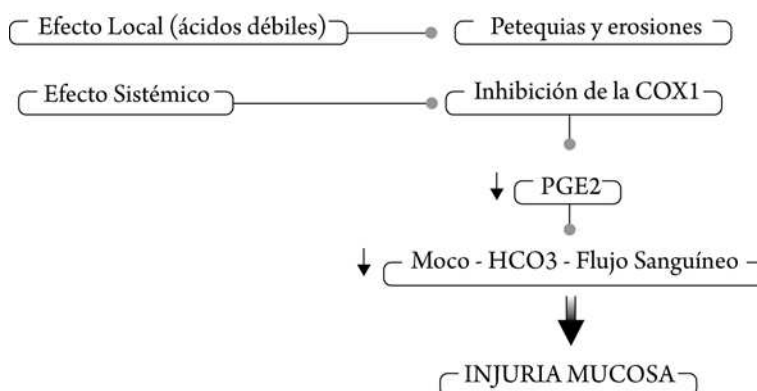


H. pylori y Úlcera Péptica

- Bacilo Gram negativo, espiralado, microaerófilo, productor de ureasa
- Más de la mitad de la población mundial se encuentra infectada
- Se diferencian países de baja (< 20%) y alta prevalencia (> 70%)
- Argentina: 75.9% (Mattana C, et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004 22 (4):227-9)
- En nuestro servicio se realizó un estudio en donde se observó que la prevalencia fue aproximadamente del 73%

Úlceras Duodenales (80 - 90% HP+)**Úlceras Gástricas (60 – 70% HP+)****AINes y Úlcera Péptica**

- Segundo agente etiológico después del *Helicobacter pylori*
- Induce a mayor proporción de formas complicadas
- Los pacientes que toman AINEs tienen un riesgo 4 a 6 veces mayor de padecer injuria gástrica
- 15-30% de los consumidores crónicos desarrollan 1 ó más úlceras gastroduodenales y un 25% síntomas persistentes. 3-5% desarrollan complicaciones
- AAS a dosis antiagregante también produce injuria tisular

**Manifestaciones Clínicas**

La enfermedad úlcero péptica en general tiene un curso crónico remitente siendo muy difícil correlacionar los síntomas del paciente con la presencia de la úlcera.

- Dispepsia (causa orgánica de dispepsia)
- Dolor epigástrico: más del 80% de los pacientes con úlcera lo padecen
 - Epigástrico, sin irradiación
 - Aparece en el período postprandial tardío (2 – 4 horas post ingesta)
 - Alivia con la ingesta y con álcalis
 - Nocturno (entre las 11 pm y las 2 am por la estimulación circadiana de la secreción máxima de ácido)
- Náuseas y vómitos (< del 20%)
 - Presentación de una complicación: hemorragia (10-15%), perforación (5-10%) u obstrucción intestinal (2-5%)

Úlcera Silente

- No presenta dolor abdominal
- 30% se asocia a personas ańosas y consumidoras crónicas de AINEs

Diagnóstico

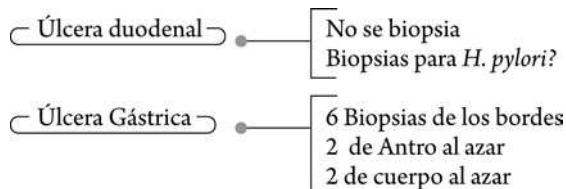
1. De la úlcera per se
2. Diagnóstico etiológico de la lesión: usualmente se llega a través del interrogatorio dirigido

Se deben estudiar a los pacientes que presenten las llamadas “banderas rojas”:

1. Síntomas de alarma: anemia, pérdida de peso, hemorragia digestiva, disfagia, vómitos persistentes
2. Antecedente familiar de cáncer gástrico
3. Edad > 45 años

Métodos de Estudio

- Laboratorio General en busca de:
 - Anemia
 - Aumento de ERS
 - Inmunodepresión
- Seriada Esofagoduodenal:
 - Sensibilidad 80% con doble contraste y 60% contraste simple
 - Desventajas: no permite la toma biopsias, por lo tanto cuando se detecta una lesión ulcerada por SEG, se indica la endoscopia
 - Es un método que en la actualidad ha perdido vigencia y ha sido reemplazado por la endoscopia digestiva alta
- Endoscopia Digestiva Alta:
 - Es el gold standard para el diagnóstico de la úlcera péptica
 - Nos permite diferenciar y caracterizar el tipo de úlcera, la toma de biopsias de los bordes de la úlcera y de mucosa sana para el estudio del *H. pylori*
- Las úlceras gástricas:
 - Siempre deben biopsiarse, independientemente del tamaño y del aspecto endoscópico
 - Las mismas deben ser biopsiadas al momento del diagnóstico (excepto en úlceras complicadas)
 - Se deben tomar al menos 6 biopsias de los bordes de la lesión + 2 biopsias de antro y 2 de cuerpo gástrico para *H. pylori*
- Las úlceras duodenales:
 - No deben ser biopsiadas, salvo que el endoscopista tenga la impresión que se trate de una lesión maligna (infrecuente). Algunos autores proponen tomar biopsias para *H. pylori* (principalmente en estómago para evaluar grado histológico de lesión), en cambio otros (dada la alta prevalencia de infección en úlceras duodenales) proponen no biopsiar y realizar tratamiento empírico.



Estudio de *H. pylori*

- Métodos invasivos:
 - Biopsia y posterior tinción para observación directa, “gold standard” (S 95%, E 100%)
 - Test de la ureasa (Hp fast) (S 97%, E 95%)
 - Cultivo de la biopsia (S 80%, E 100%)
- Métodos no invasivos:
 - Serológicos (IgG por ELISA). Detecta exposición a la bacteria por lo tanto no es útil para evaluar respuesta al tratamiento (S 85%, E 79%)
 - Test de la urea en el aire espirado (de elección) (S 100%, E 98%)
 - Antígenos en materia fecal (niños) (S98%, E 99%)

En nuestro Hospital contamos sólo con la posibilidad de realizar biopsias para observación directa y cultivo. Si bien constituye un método invasivo, tiene una sensibilidad aceptable (95 a 100%).

Interrogar si el paciente se encuentra en tratamiento con antibióticos, compuestos de bismuto o IBP, o lo estuvo los días previos a la realización del diagnóstico, ya que pueden producirse falsos negativos por disminución del número de bacterias o migración hacia el techo gástrico del microorganismo.

Las recomendaciones sugieren suspender el tratamiento antibiótico o con compuestos de bismuto 30 días antes de la prueba diagnóstica y 15 días antes en el caso de tratamiento con IBP (el uso de antagonistas de los receptores H_2 no interfiere en el diagnóstico de la infección).

Seguimiento

Úlceras Gástricas

Recomendamos realizar endoscopia de control a todos los pacientes con úlcera gástrica. En el mismo acto endoscópico deben realizarse biopsias para corroborar la erradicación del *H. pylori*, y debe realizarse una vez completado el tratamiento indicado. Vale aclarar que algunos autores recomiendan endoscopia de control sólo en pacientes con úlceras dudosas o con mala respuesta al tratamiento.

Úlceras Duodenales

No realizar control. Salvo que los síntomas no mejoren, que sea una úlcera gigante o que haya tenido complicaciones.

Tratamiento

Antes de planificar e indicar tratamiento debemos tener en cuenta siguientes puntos:



- Úlceras gástricas ————— 6 semanas
- Úlceras duodenales ————— 4 semanas
- Triple Esquema de erradicación del *Helicobacter pylori* (tratamiento de elección)

- IBP dosis doble (DD)
- Claritromicina 500 mg cada 12 horas por 7 días
- Amoxicilina 1 g cada 12 horas por 7 días o
Metronidazol 500 mg cada 8 horas por 7 días

La triple terapia es más eficaz que la doble terapia y tanto como la cuádruple. Una semana es casi tan efectiva como dos, tiene un costo menor y menos efectos adversos, por lo que parece tener una mejor relación costo-efectividad; sin embargo algunas sociedades recomiendan 14 días de tratamiento, por su mayor tasa de erradicación (un 4% superior). La erradicación se produce en el 82-84% de los casos y las reinfecciones suponen menos del 1% anual.

En estudios publicados recientemente la eficacia de la triple terapia con claritromicina parece ir en descenso debido principalmente al aumento de la tasa de resistencia a éste antibiótico.

Otra alternativa de tratamiento es la terapia secuencial que consiste en una fase de inducción de 5 días con una terapia doble (IBP 2 veces al día y amoxicilina 1 g/12 h), seguido inmediatamente por una terapia triple durante 5 días (IBP, metronidazol 500 mg y claritromicina 500 mg, administrados cada 12 h). Este tipo de tratamiento obtuvo buenos resultados con tasas de erradicación significativamente superiores a los de la terapia triple, sin embargo aún se encuentra en estudio y faltan datos para recomendar su uso.

Tratamientos alternativos para erradicación de HP

2ª línea (tras fracaso de tratamiento de elección) Duración 7-10 días

- IBP DD
- Subcitrate de bismuto 120 mg/6h
- Tetraciclina clorhidrato 500 mg/6h
- Metronidazol 500 mg/8 h

O también:

- IBP DD
- Amoxicilina 1g/12h
- Levofloxacina 500mg/12h

Tratamiento Úlceras Gástricas

- *H. pylori* (+) / AINEs (-): Triple esquema por 7 días y continuar con IBP a dosis simple durante 5 semanas más. Duración: 6 semanas
- *H. pylori* (+) / AINEs (+): Suspender AINEs. Triple esquema por 7 días y continuar con IBP a dosis doble durante 5 semanas más. Duración: 6 semanas
- *H. pylori* (-) / AINEs (+): Suspender AINEs + IBP a dosis doble. Duración: 6 semanas

Tratamiento Úlceras Duodenales

- *H. pylori* (+) / AINEs (-): Triple esquema por 7 días y continuar con IBP a dosis simple durante 3 semanas más. Duración: 4 semanas
- *H. pylori* (+) / AINEs (+): Triple esquema por 7 días y continuar con IBP a dosis doble durante 3 semanas más. Duración: 4 semanas
- *H. pylori* (-) / AINEs (+): Constituye una eventualidad rara. Debería reestudiarse *H. pylori*, mientras realizar tratamiento con IBP a dosis doble por 4 semanas. Duración: 4 semanas

Úlcera Péptica (Gástrica o Duodenal) AINE (-) y *H. pylori* (-)

Constituyen aproximadamente 1/3 de las úlceras pépticas (20-40%). Se denominan **úlceras idiopáticas**. Para su diagnóstico requieren:

- Descartar consumo subrepticio de AINEs
- 2 pruebas (-) para *H. pylori*

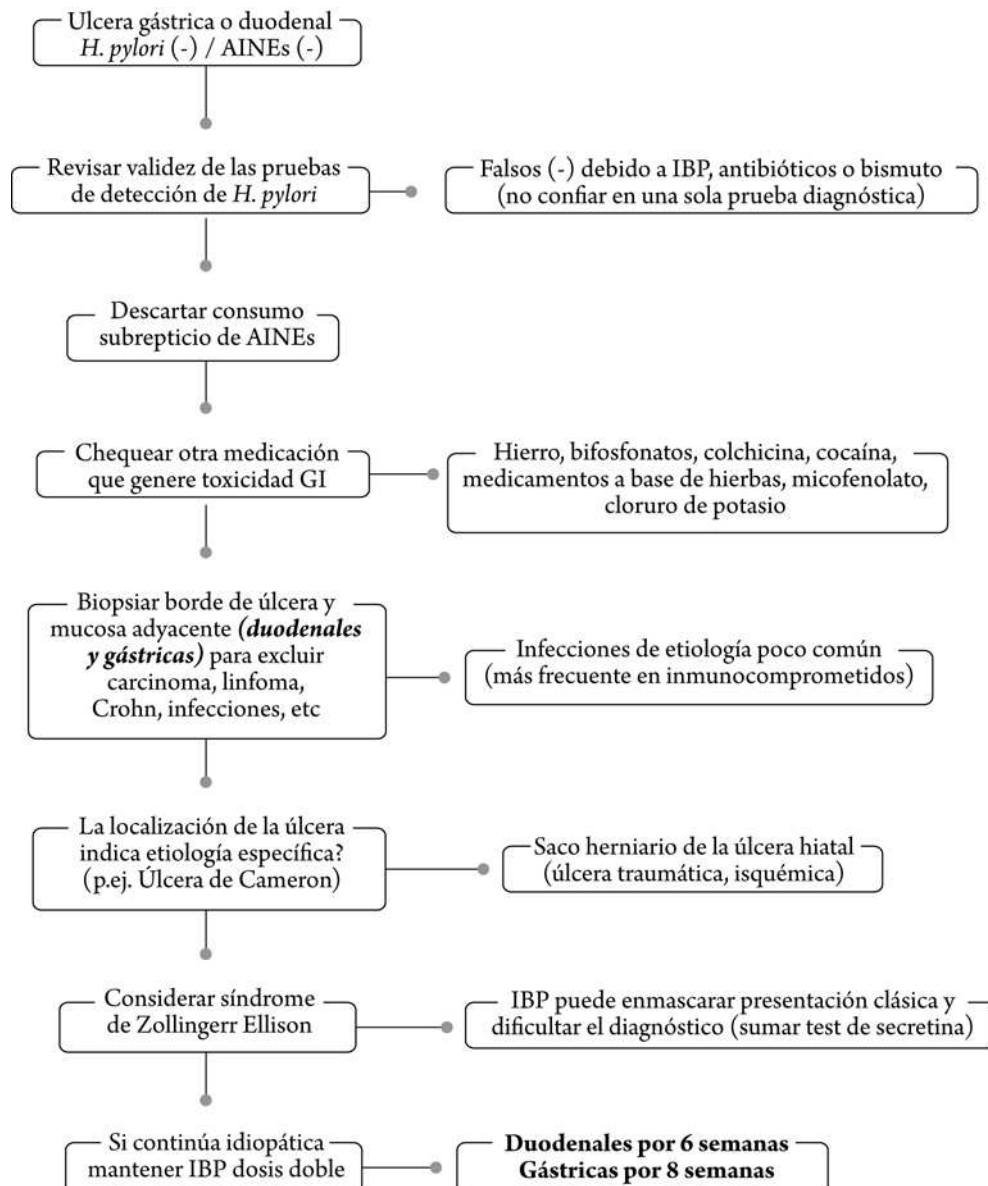
- Que durante la realización de las pruebas no haya consumido: IBP, bismuto, antibióticos o este cursando una hemorragia digestiva activa

Presentan mayor riesgo de complicaciones (sangrado) y mayor tasa de recurrencia.

Causas de Úlcera AINE (-) y *Helicobacter pylori* (-)

- Infección por *H. pylori* subdiagnosticada
- Uso no reconocido de AINEs
- Uso de medicación ulcerogénica
- Enfermedad de Crohn
- Neoplasia, linfoma
- Isquemia vascular
- Radioterapia
- *Helicobacter heilmannii*
- CMV, HSV, TBC, sífilis, HIV
- Enfermedades sistémicas (grandes quemados, úlceras por stress)
- Úlcera de Cameron
- Mastocitosis sistémica
- Zollinger Ellison

Manejo de Úlcera Idiopática



Situaciones especiales

Úlcera Refractaria: una úlcera se define como refractaria cuando:

- UG Tto con IBP por 6-8 semanas
- UD Tto con IBP por 4 semanas
- + **Control endoscópico con úlcera persistente > 5 mm**

Otros autores consideran úlceras refractarias a aquellas que no han cicatrizado después de 8-12 semanas de tratamiento apropiado

Interrogantes:

- ¿Cumplió tratamiento como es debido?
- *H. pylori*: ¿Se estudió? ¿Se trató? ¿Se erradicó?
- ¿AINEs?
- Suspender tabaco
- Estados hipersecretorios (*Zollinger Ellison*)
- ¿Es péptica? Neoplásica, isquémica, Crohn, CMV, cocaína, VIH

Ante una úlcera refractaria debe realizarse tratamiento con IBP a dosis doble por 8 semanas más y controlar endoscópicamente. En caso de no presentar mejoría deben estudiarse estados de hipersecreción gástrica.

Úlceras por estrés

La profilaxis del desarrollo de úlceras por estrés está indicada solo en pacientes seleccionados, no en todos los pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos.

Pacientes en situación de riesgo para el desarrollo de úlceras por estrés:

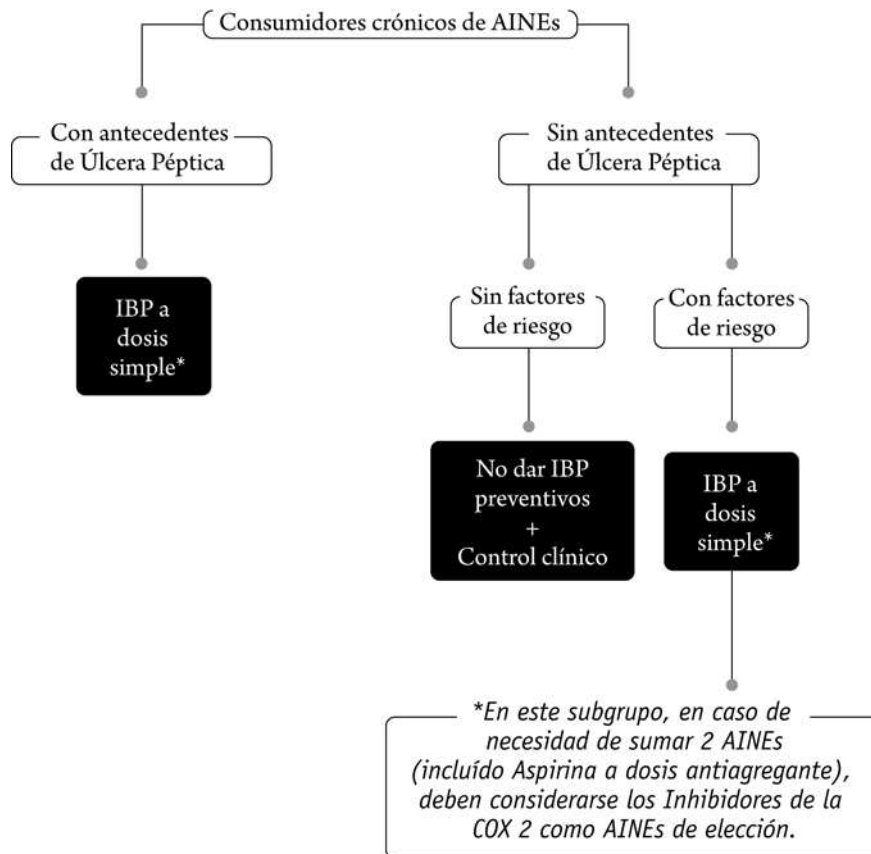
- ARM
- Coagulopatía
- Shock
- Sepsis grave
- Traumatismo cerebral
- Neurocirugía
- Quemados graves
- Fallo multiorgánico
- Pacientes con antecedentes de úlcera péptica

Profilaxis: sucralfato (1 g/6 h) VO. 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.

Consumidores crónicos de AINEs

Son aquellos individuos que consumen AINEs por 6 meses o más, en forma continua. Constituyen un grupo de riesgo para lesiones de la mucosa gastrointestinal. A continuación se describe la conducta a seguir con estos individuos:

- Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y consumo crónico de AINEs: deben recibir **profilaxis con IBP a dosis simple**, mientras reciban tratamiento con AINEs.
- Pacientes sin antecedentes de úlcera péptica y consumo crónico de AINEs: en este subgrupo deben diferenciarse aquellos pacientes que tienen factores de riesgo para el desarrollo de úlcera péptica de aquellos que no los tienen. Los pacientes que se encuentran incluidos en el grupo de riesgo deben recibir profilaxis con IBP a dosis simple (ver abajo).
- Grupo de riesgo para desarrollar complicaciones GI con AINEs:
 - Edad mayor a 60 años
 - Dosis altas de AINEs
 - Utilización concomitante de 2 AINEs, incluyendo aspirina a bajas dosis
 - Utilización concomitante de corticoesteroides
 - Utilización concomitante de anticoagulantes



Complicaciones de la úlcera péptica

1. Hemorragia

Ver capítulo de HDA no variceal

2. Perforación

Ocurre en el 2-10% de las úlceras

Sitios más frecuentes: pared anterior del duodeno (60%), antro (20%) y curvatura menor (20%)

Esta complicación se observa predominantemente en personas con consumo crónico de AINEs y ancianos. Clínicamente se presenta con dolor abdominal, SIRS e irritación peritoneal. Ante la sospecha diagnóstica solicitar Rx abdomen de pie, de tórax, laboratorio y medio interno. El tratamiento es quirúrgico.

3. Obstrucción del tracto gástrico (OTSG)

La enfermedad úlceropeptica es responsable de entre el 5-8% de las OTSG. Se relaciona a úlceras pilóricas o duodenales.

Tratamiento: SNG descompresiva e IBP EV. Se recomienda iniciar además tratamiento de erradicación para HP, dado que favorece la resolución de la obstrucción.

Cuando no hay respuesta al tratamiento médico se puede intentar la dilatación endoscópica. Si no se logra la mejoría se recurrirá al tratamiento quirúrgico.

Bibliografía

1. Yuhon Yuan. Peptic ulcer disease today. *Nature clinic practice gastroenterol Hepatol.* 2006; 3(2): 80-89.
2. Andreow H Soll, MD. Epidemiology of and risk factor for peptic ulcer disease. *UpToDate* 2006.
3. Andreow H Soll, MD. Overview of the history and treatment of peptic ulcer disease-I. *UpToDate* 2006.
4. Andreow H Soll, MD. Diagnosis of peptic ulcer disease. *UpToDate* 2006.
5. Andreow H Soll, MD. Overview of the natural history and treatment of peptic ulcer disease-II. *Up To Date* 2006.
6. Kalyanakrishnan ramakrishnan, MD, Peptic Ulcer Disease. *American family Physician.* Vol 76 N° 7. 2007
7. P Malfertheiner, F Megraud, C O'Morain, F Bazzoli, E El-Omar, D Graham, R Hunt, T Rokkas, N Vakil, E J Kuipers, The European Helicobacter Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781. doi: 10.1136
9. Kenneth E.L. McColl. How I Manage H. Pylori -Negative, NSAID / Aspirin-Negative Peptic Ulcers. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:190 - 193
10. Najm WI. Peptic ulcer disease. *Prim Care.* 2011 Sep;38(3):383-94. vii.
11. Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc.* 2010 Apr;71(4):663-8

GASTROPATÍAS Y GASTRITIS

Autor: Sebastián Bolaños

Definición

- **Gastritis:** Existen distintas definiciones de gastritis, que se generan desde distintas perspectivas. Se puede definir como:
 - Conjunto de síntomas gástricos
 - La alteración de la apariencia endoscópica del estómago
 - La afectación de la mucosa gástrica con presencia de inflamación histológica en el estómago. Esta última definición es la más aceptada
- **Gastropatías:** Se definen a las gastropatías reactivas como procesos o alteraciones de la mucosa gástrica, que generan reacciones hiperplásicas o procesos erosivos de la misma; los cuales se presentan con mínima inflamación, o sin inflamación de la mucosa gástrica.

Introducción

En líneas generales no existe una relación cercana entre la presencia de síntomas gástricos y la presencia de inflamación histológica. Así también, la correlación entre las alteraciones endoscópicas y los signos histológicos es escasa.

En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes con gastritis histológica se encuentran asintomáticos y presentan hallazgos endoscópicos dentro de parámetros normales. Se ha reportado a la ingesta de AINEs, y al *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como las causas más frecuentes de gastropatías reactivas y gastritis respectivamente.

Síntomas: Presentan síntomas de dispepsia como dolor o ardor epigástrico, saciedad precoz, distensión abdominal, náuseas, vómitos, o algún evento de sangrado gástrico.

Aproximación diagnóstica: Los datos de laboratorio básicos pueden orientar.

El elemento diagnóstico por excelencia en gastritis y gastropatías es la endoscopia digestiva alta (VEDA) con toma de biopsias gástricas.

Indicaciones clásicas de biopsias gástricas:

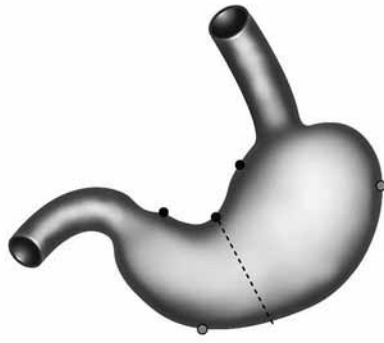
- Erosiones gástricas
- Pliegues gástricos engrosados
- Áreas de eritema gástrico
- Áreas con cambio en el patrón mucoso
- Sospecha de infección por *H. pylori*

Se deberán tomar un mínimo de 5 biopsias en aquellos pacientes donde presenten hallazgos clínicos y/o endoscópicos sospechosos de alguna forma de gastritis. Se deberán incluir al menos (Protocolo de Sidney):

- Dos biopsias de antro (curvatura menor y mayor a 3 cm del píloro).
- Una biopsia de incisura.
- Dos biopsias de cuerpo (curvatura mayor a nivel del punto medio del cuerpo gástrico, y curvatura menor a 4 cm de incisura).
- Biopsias dirigidas de áreas o lesiones sospechosas de la mucosa gástrica

La localización de las biopsias deberán ser identificadas y enviadas al patólogo en frascos separados, al menos las tomas de antro y cuerpo. El patólogo deberá analizar las características de las mismas en base al sistema de Sidney histológico actualizado que incluye grados de actividad, inflamación, atrofia, densidad de *H. pylori*, y metaplasia intestinal en antro, cuerpo e incisura.

Cabe destacar también, que una única biopsia antral detecta *H. pylori* en el 80-90% de los casos, 2 muestras antrales en el 95%, y una biopsia del antro más una del cuerpo lo detectan en el 96% de los pacientes.



Clasificación

En el presente capítulo se describirán con mayor detalle las gastritis crónicas, principalmente por *H. pylori*, las gastritis crónicas atróficas, las gastritis infiltrativas y algunas gastropatías reactivas.

1. Gastritis Crónica

Su importancia recae en que son identificadas como factores de riesgo para otras condiciones como enfermedad ulcerosa péptica, pólipos, lesiones pre-neoplásicas y el desarrollo de neoplasias gástricas benignas y malignas.

Gastritis por *H. pylori* (GHP)

La GHP es causada por la infección de la mucosa antral por *H. pylori* en su etapa inicial, evento que se produce en la infancia o adolescencia precoz. El *H. pylori* es considerado como carcinógeno del grupo I según OMS, y como agente causal de la mayoría de los casos de gastritis crónica.

En nuestro país la incidencia de *H. pylori* es alta (67% en un estudio nacional).

Dada la distribución del *H. pylori*, puede afirmarse que las 2 biopsias del antro y la biopsia de incisura son útiles para el diagnóstico de infección, con una sensibilidad cercana al 100%.

Sin embargo, las biopsias del cuerpo gástrico pueden aumentar el rédito diagnóstico si se presenta una Metaplasia Intestinal (MI) extensa en el antro, o en pacientes tratados con IBP por largos períodos de tiempo; así como también las biopsias de techo gástrico en este último caso.

En la práctica clínica el diagnóstico de *H. pylori* se hace en base a la histología, que constituye el método gold standard; y también con el test rápido de ureasa. En algunos centros agregan los test serológicos (anticuerpos contra *H. pylori*) y el test de urea C13 en aliento (no disponible en nuestro centro).

Patrones endoscópicos de GHP:

- Eritema
- Erosiones
- Nodularidad antral (Ver Gastritis nodular). Es el predictor más fuerte de GHP
- Pliegues gástricos engrosados
- Vasos submucosos visibles (indica algún grado de atrofia)
- Algunos pacientes con gastritis antral activa presentan marcas rojas

Puede presentar un patrón mucoso normal, este patrón se presenta con *H. pylori* negativo en el 90-100% de los casos, con presencia de *H. pylori* positivo solo hasta en el 9.4% de los mismos. Sin embargo, hasta en el 20% de los patrones normales, en la biopsia se identifica inflamación crónica, resaltando el rol de la biopsia aún en mucosa normal.

El *H. pylori* produce más frecuentemente una gastritis antral difusa. Aunque su distribución, en el 70% de los casos, afecta el antro y el cuerpo gástrico.

No es posible el diagnóstico de GHP, sólo en base a hallazgos endoscópicos.

Recientemente se han descripto nuevos patrones mucosos con endoscopia convencional para predecir gastritis por *H. pylori*:

- A. Patrón en mosaico (52%):** Áreas gástricas poligonales prominentes, edematosas con surcos profundos
- Se subclasifica según el tamaño del mosaico ($< 3 \text{ mm}$ o $\geq 3 \text{ mm}$) usando la pinza de biopsia
- B. Eritema homogéneo difuso (42%):** Eritema homogéneo en ausencia de vénulas colectoras regulares
- C. Patrón atípico o inespecífico (6%):** Eritema irregular con surcos

Presentando alguno de estos 3 patrones, el 93% de los pacientes presenta infección por *H. pylori*, con una precisión diagnóstica del 91.6%. Resultados similares a los conseguidos en estudios con magnificación

El patrón en mosaico presenta una S 100% y E 86%. La gastritis crónica inducida por *H. pylori* es completamente reversible, y la mucosa gástrica puede ser recuperada en su totalidad tras el tratamiento de erradicación

Histología:

- Infiltrado inflamatorio crónico difuso que incluye linfocitos y células plasmáticas en el epitelio y la lámina propia
- La presencia de neutrófilos o granulocitos es el mejor indicador de gastritis crónica activa, y no así de gastritis aguda
- Injurio en la superficie mucosa con la formación de erosiones
- Folículos linfoides con centro germinal

Gastritis nodular (GN)

La GN es una forma de gastritis crónica, con hiperplasia linfoide en la mucosa gástrica. Se asocia con la presencia de *H. pylori* en 66%-90% de los casos.

La hiperplasia linfoide y la GN son más frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes, con predominio femenino (relación 3:1).

La GN tiene una apariencia endoscópica “*en piel de gallina*” en el antro (80%), en cuerpo inferior gástrico o en ambos (20%). Presenta lesiones elevadas granulares o nodulares, visibles con insuflación moderada, de aspecto en empedrado con micro-nódulos difusos y uniformes de 2-5 mm de superficie suave, color similar a la mucosa normal.

Histología:

- Gastritis con inflamación (93%) moderada a severa
- Eosinófilos en la lámina propia (87%)
- Significativa hiperplasia linfoide con formación de folículos linfoides prominentes (68%-100%) y aumento de linfocitos intraepiteliales, que contribuyen a su aspecto nodular
- El *H. pylori* se encuentra en el 100% de los casos que presentan inflamación

La GN regresa tras el tratamiento del *H. pylori* (85% eficacia promedio), con normalización endoscópica de la mucosa gástrica en el 87% y 61% de los casos a las 4 y 12 semanas de erradicación.

Gastritis crónica *H. pylori* negativo

Las tres situaciones más frecuentes que pueden ocurrir son:

- Error en la toma de muestra (mínima influencia)
- Uso reciente o actual de antibióticos (incidental, baja frecuencia)
- Secundario a uso de IBP: buscar *H. pylori* en cuerpo alto y fondo

La relevancia clínica y el pronóstico de esta entidad se desconocen. Se ha sugerido que el tratamiento empírico para *H. pylori* en la práctica clínica no sería necesario, sin clara evidencia de la presencia de infección.

2. Gastritis atrófica (GA)

La GA es una inflamación crónica de la mucosa gástrica con pérdida de epitelio glandular, y reemplazo por epitelio metaplásico intestinal (MI), o glándulas tipo pilóricas (atrofia pseudopilórica), o tejido fibroso (atrofia no metaplásica).

La atrofia de la mucosa gástrica es el punto final de un proceso crónico, como gastritis crónica por *H. pylori*, por factores ambientales o autoinmunidad.

Presenta un mayor riesgo de cáncer gástrico (CG) y de carcinóide gástrico tipo I (CG tipo I). El 10% de los pacientes con GA moderada-severa pueden desarrollar cáncer gástrico en 7.8 años. La incidencia anual de cáncer gástrico en GA es de 0.1% hasta 1%, en MI del 0.25%, en displasia leve a moderada 0.6%, y en displasia severa del 6%.

Cascada de Correa

La cascada de Correa se denomina a la secuencia o progresión fisiopatológica desde la gastritis aguda hasta el adenocarcinoma gástrico. Esta incluye:

Gastritis aguda → Gastritis crónica → Gastritis crónica atrófica → Metaplasia intestinal → Displasia de bajo y alto grado → Adenocarcinoma gástrico.

Gastritis crónica atrófica (GCA)

El *H. pylori* es la principal causa de GCA, con asociación cercana al 100%. La GCA se considera una lesión preneoplásica. La tasa de incidencia varía entre 0-10% anual.

A medida que la GA y la MI avanzan en extensión y severidad, la tasa de detección de *H. pylori* disminuye; de esta manera la infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para que se establezca la GA, actuando como gatillo. La MI es un indicador negativo de infección, ya que el germen no coloniza epitelio con MI.

La prevalencia de GA aumenta con la edad, y progresa de antro a cuerpo con la misma; por ende la edad avanzada sería un factor de riesgo para atrofia y displasia.

La prevalencia de GA avanzada (mod-severa) es 7.9%.

- El 57% presenta solo atrofia antral, sin atrofia de cuerpo
- El 31% presenta atrofia antral con atrofia leve del cuerpo gástrico
- El 10% tiene atrofia avanzada de antro y cuerpo (Pan-atrofia)

Signos endoscópicos:

- Atrofia de la mucosa
- Mucosa granular
- Pliegues aplanados, epitelio tipo intestinal grisáceo
- Identificación de vasos por transparencia prominentes
- La GA ocurre con mayor frecuencia en la curvatura menor gástrica

La endoscopia convencional, sin biopsia, no puede diferenciar con alta precisión las GA de las demás lesiones preneoplásicas. Las técnicas de cromoendoscopia con magnificación y NBI están mejorando este rédito diagnóstico. Siguiendo el protocolo de Sidney, se deben tomar al menos 4 biopsias gástricas para una adecuada evaluación de lesiones premalignas, con un máximo de 8 biopsias.

Laboratorio:

El pepsinógeno I (PGI) se secreta en la mucosa del fundus gástrico, mientras que el pepsinógeno II (PGII) se secreta en la mucosa cardial, fúndica y antral. Existe una fuerte correlación entre atrofia del fundus gástrico y niveles de PG. $\text{PGI} \geq 75 \text{ ng/ml}$ y relación $\text{PGI/II} \geq 3$ muestran una mucosa de cuerpo normal.

- Los pacientes con GA tienen niveles bajos de PGI
- Los niveles de PGII permanecen estables o ligeramente aumentados durante la progresión de mucosa normal a atrofia severa
- Relación PG I/II disminuida

Gastrina-17: Es secretada exclusivamente por células G antrales. Niveles disminuidos muestran atrofia de la mucosa antral con S 36% y E 86%. Se considera el mejor indicador de funcionamiento de las células G antrales. Los niveles $< 1 \text{ pmol/L}$ en ayunas, y $< 5 \text{ pmol/L}$ tras la estimulación, indican atrofia de la mucosa antral.

Los factores de riesgo de evolución GA a displasia incluyen:

- Presencia de *H. pylori*
- Presencia de MI
- Sexo masculino
- GA con úlceras antrales, o úlceras en el ángulo gástrico (incisura).

Los factores de riesgo de progresión de GA y MI hacia cáncer gástrico:

- Edad > 45 años (riesgo de progresión aumenta 2-3 veces)
- Anemia perniciosa (riesgo bajo debido a la menor extensión de la atrofia)
- GA con mayor extensión (pangastritis atrófica) aumenta el riesgo de progresión en 4-5 veces
- Metaplasia intestinal, extensa únicamente (MI tipo III, utilidad limitada)
- Erradicación *H. pylori*. La no erradicación tiene mayor tasa de progresión de MI hacia cáncer gástrico

Se ha reportado que las formas más frecuentes de GA en países occidentales son la GA de cuerpo o la GA multifocal (áreas parcheadas de cambios atróficos metaplásicos en antro y cuerpo).

Tratamiento

Erradicación del *H. pylori*: Es importante reconocer que la mayoría de los pacientes con *H. pylori* y lesiones premalignas no desarrollarán cáncer gástrico.

El tratamiento de erradicación conlleva a una mejoría significativa de la GA en el cuerpo gástrico, con aparente reversibilidad total de la misma.

Sin embargo, no sería reversible en la mayoría de los casos con GA antral, y en la MI de cualquier localización. La importancia de revertir la GA con el tratamiento de erradicación, radica en que permite interrumpir la potencial evolución en la progresión hacia el cáncer gástrico.

La severidad y la extensión de la GA, son los indicadores más importantes en la progresión hacia el cáncer gástrico.

Seguimiento: Pacientes con GA leve/moderada, o solo confinada al antro, se ha postulado que no requerirían seguimiento, tras la erradicación del *H. pylori*. Pacientes con GA severa, o extensa (antro y cuerpo), se ha sugerido la vigilancia endoscópica cada 3 años, luego del diagnóstico.

Gastritis atrófica autoinmune (GAA)

Es una gastritis atrófica que afecta en forma difusa el cuerpo gástrico, principalmente en personas > 60 años, debido a una destrucción autoinmune de las glándulas corpo-fúndicas.

Es infrecuente, llegando a < 5% de todos los casos de gastritis crónica, con una prevalencia del 2.7%.

Se asocia con otras enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis (Graves o Hashimoto) y vitiligo.

Diagnóstico:

- Anemia ferropénica (20-30%) por falta de conversión del hierro debido a aclorhidria, la cual precede al desarrollo de anemia perniciosa (AP). La AP es una manifestación tardía e insidiosa de la GAA, con deficiencia en los niveles de vitamina B12 y síntomas neurológicos
- Presenta anticuerpos anti células parietales (H-K-ATPasa) y anticuerpos anti factor intrínseco (FI)
- Niveles de vitamina B12 < 100 pg/ml. Valores entre 100-200 solicitar ácido metilmalónico y homocisteinemia

Signos endoscópicos:**Etapas tempranas:**

- La GAA puede ser focal, con áreas o islotes de mucosa oxíntica preservada que pueden tener un aspecto polipoide con pseudopólipos en cuerpo. Presencia de *H. pylori* (+) en el 30% de los casos.

Signos clásicos:

- Aplanamiento de los pliegues gástricos y afinamiento de la mucosa
- Afectación difusa del cuerpo y fondo gástrico
- Vasos submucosos visibles, con *H. pylori* negativo en la etapa final

Debe ser confirmado el diagnóstico con múltiples biopsias de cuerpo y techo que muestren atrofia, y con biopsias del antro que muestren mucosa preservada.

Raramente la GAA progresa a atrofia difusa completa, esta se produce en etapas tardías, con atrofia del antro en el 27% de los pacientes con AP.

El riesgo de cáncer gástrico es ligeramente > 1% anual, esto avala el screening endoscópico en pacientes con GAA.

Tratamiento:

Reposición de niveles de vitamina B12 y hierro, erradicación de *H. pylori*, y vigilancia de neoplasias potenciales.

- La ASGE recomienda una VEDA para evaluación de lesiones pre-neoplásicas en pacientes con AP al diagnóstico, pero no establece su intervalo de vigilancia
- La sociedad europea recomienda seguimiento cada 3 años en pacientes con GAA extensa y/o MI, > 60 años, en AP sin lesiones visibles en la evaluación inicial

3. Gastritis infecciosas

Teóricamente bacterias, virus, parásitos y hongos pueden colonizar y producir inflamación en la mucosa gástrica. Debido a su clara infrecuencia, solo se citarán las gastritis producidas por citomegalovirus (CMV) y por sífilis.

Gastritis por CMV

La gastritis por CMV suele ocurrir en pacientes inmunocomprometidos, aunque más raramente puede ocurrir también en inmunocompetentes.

Signos endoscópicos:

- Antro con mucosa congestiva y edematosa cubierta por múltiples úlceras sugestivas de proceso maligno
- Rigidez o fijación por infiltración del antro, asociado a una masa antral submucosa

En la biopsia podemos encontrar infiltrado inflamatorio crónico con células gigantes con cuerpos de inclusión CMV indicativos de gastritis crónica activa.

Inclusiones intranucleares en “*ojo de búho*”, son marcadores de CMV.

El tratamiento con ganciclovir EV o foscarnet es de valor incierto. Mejorar el estado inmunológico es primordial.

Gastritis por sífilis

Sospechar en un paciente con sífilis y hallazgos endoscópicos de una gastritis inespecífica con pliegues engrosados.

También puede presentar úlceras superficiales con exudado blanquecino y eritema circundante. Es importante tener presente esta entidad clínica debido a que se puede aplicar tratamiento antibiótico antes de que la enfermedad progrese y genere alteraciones permanentes, como estómago con estenosis en reloj de arena.

En la biopsia se puede encontrar gastritis severa con abundantes células plasmáticas y granulomas, tinción positiva para espiroquetas.

Presenta VDRL y estudios de inmunofluorescencia para treponema positivos.

El tratamiento con penicilina es altamente efectivo.

4. Gastritis infiltrativas

Gastritis colágena

Es una rara forma de gastritis. Se asocia con colitis colágena, colitis linfocítica y enfermedad celíaca. De causa desconocida.

Síntomas: Además de dolor epigástrico, pueden presentar anemia, diarrea, hipotensión y pérdida de peso, también eventos de sangrado gástrico.

Signos endoscópicos:

- Mucosa de cuerpo con patrón en mosaico, asociado a nodularidad a lo largo de la curvatura mayor.
Puede presentar erosiones
- Hemorragias submucosas leves, aunque múltiples, dispersas y difusas

Biopsia:

- Depósitos de colágeno en región subepitelial de la lámina propia, que presentan un espesor entre 20-75 μm

Gastritis linfocítica (GL)

Se asocia a infección por *H. pylori*; se atribuye a una respuesta atípica del huésped al *H. Pylori*. La GL se ha asociado también a enfermedad celíaca. Siguiendo una dieta libre de gluten, la GL resuelve en un tiempo medio de 2 años.

Signos endoscópicos:

- Pliegues mucosos engrosados, áreas de nodularidad, y erosiones aftoides, conocidas como gastritis varioliforme
- La afectación puede ser antral, en cuerpo, o de ambas

Biopsia:

- Los linfocitos T intraepiteliales están aumentados significativamente

Tratamiento: La erradicación para *H. pylori* causa mejoría significativa de los síntomas dispépticos, mejoría endoscópica, y del infiltrado inflamatorio con descenso de linfocitos intraepiteliales (LIES).

Gastritis eosinofílica (GE)

La GE es una enfermedad rara de causa desconocida caracterizada por eosinofilia periférica con infiltración del tubo digestivo, en ausencia de causas conocidas de eosinofilia, o de otras enfermedades GL.

Síntomas: Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, anemia, así como síntomas de obstrucción pilórica y ascitis eosinofílica.

Signos Endoscópicos:

- Puede mostrar una mucosa normal
- Mucosa edematosa, hiperémica con áreas nodulares y erosiones superficiales, pliegues gástricos engrosados
- Puede simular un carcinoma gástrico

Biopsia:

- Infiltrado eosinofílico marcado, tanto en cuerpo como en antro
- Abcesos glandulares eosinofílicos
- Infiltración eosinofílica elevada: > 20 eosinófilos/CGA, ya sea en forma difusa o multifocal. Algunos autores establecen > 30 eosinófilos/CGA

Tratamiento: Corticoides (una vez descartadas las enfermedades sistémicas con eosinofilia), o cromoglicato de sodio. En pacientes con síntomas obstructivos o enfermedad refractaria, la intervención quirúrgica es necesaria.

5. Gastritis hiperplásica. Enfermedad de Menetrier

Las gastropatías hiperplásicas son condiciones raras caracterizadas por pliegues gástricos gigantes asociados a hiperplasia epitelial. Las dos enfermedades incluidas aquí son la enfermedad de Menetrier (EM) y el síndrome de Zollinger Ellison (No descrito en este capítulo).

Enfermedad de Menetrier

Esta rara enfermedad presenta hipoclorhidria con gastrina normal, y gastropatía perdedora de proteínas. Se presenta con pliegues gástricos engrosados, con hiperplasia foveolar, edema y grados variables de inflamación. Es de etiología desconocida, se han asociado casos a CMV y a *H. pylori*.

Síntomas:

- Curso insidioso y progresivo con dispepsia y dolor epigástrico.
- Pérdida de peso y vómitos, episodios de hematemesis, edema periférico e hipoalbuminemia.

Signos endoscópicos:

- Pliegues hipertróficos, > 1 cm, irregulares que abarcan la totalidad del cuerpo gástrico
 - Apariencia esponjosa edematosa, subdividida por pliegues, con un patrón similar a circunvoluciones cerebrales
 - Su forma extrema consiste en la variante polipoide, con múltiples pólipos gástricos hiperplásicos
- Generalmente presenta respetando el antro.

Se debe tomar biopsia de toda la pared gástrica con asa caliente, para obtener biopsias profundas que incluyan la submucosa de los pliegues gástricos.

Biopsia:

- Hiperplasia foveolar con dilataciones quísticas, las células principales y parietales disminuidas y reemplazadas por glándulas mucosas

Se puede asociar con la gastritis linfocítica hipertrófica, y con síndromes carcinoides. El riesgo de desarrollar carcinoma gástrico en la EM es dudoso, aunque podría ser significativo, debido a que se encontró asociación hasta en un 15% de los casos.

Tratamiento:

- Es incierto. Puede ocurrir su resolución espontánea, especialmente en niños, asociada a infección por CMV y tratamiento con ganciclovir.
- Se debe tratar la infección por *H. pylori*, si está presente, pudiendo también resolver dicho síndrome.
- Los síntomas mejoran con IBP, bloqueantes H₂, y agentes anti-colinérgicos, ya que estos reducen la pérdida gástrica de proteínas.
- Algunos pacientes han respondido a corticoides, octreótido, agentes anti-fibrinolíticos y anticuerpos monoclonales contra el EGFR como Cetuximab, con mejoría clínica y bioquímica significativa con este último.
- Las resecciones gástricas parciales o totales se reservan para complicaciones severas como sangrado recurrente o refractario, obstrucción, hipoproteinemia severa y desarrollo de carcinoma gástrico.

6. Gastropatías reactivas

La mucosa gástrica puede ser dañada por una variedad de agentes o factores que no producen inflamación significativa.

Debido a la escasa cantidad de infiltrado inflamatorio se denominan gastropatías reactivas, para diferenciarse de la gastritis aguda erosiva.

Se pueden presentar con hemorragias, úlceras y/o erosiones múltiples. La mayoría de las erosiones aparecen como lesiones bien definidas de 1-2 mm de diámetro, algunas pueden ser hemorrágicas. Si la injuria es severa, la mucosa circundante a las lesiones también puede ser hemorrágica.

Agentes productores de gastropatías

- Aspirinas y/o AINEs
- Alcohol
- Cocaína
- Bifosfonatos
- Hierro oral
- Quimioterápicos

Gastropatía por reflujo biliar

Puede ocurrir tras la realización de colecistectomía o esfinteropapilotomía, lo cual permite la exposición gástrica continua al ácido biliar, debido a la presencia de reflujo biliar duodeno-gástrico.

Signos endoscópicos:

- Edema, eritema, erosiones y evidencia de bilis en la mucosa gástrica.
- En la cronicidad puede generar atrofia gástrica.

Aquí, tras la colecistectomía, el tratamiento con IBP o con sucralfato ha sido igualmente efectivo para aliviar los síntomas y mejorar las lesiones mucosas.

Referencias

1. Feldman M, Lee EL, Friedman LS, et al. Gastritis and Gastropathies. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 2010;1(sVI):51:845-859.
2. Nakashima R, Nagata N, Watanabe K, et al. Histological features of nodular gastritis and its endoscopic classification. *Journal of Digestive Diseases* 2011;12(6):436-442.
3. Dai YC, Tang ZP, Zhang YL. How to assess the severity of atrophic gastritis. *World Journal of Gastroenterology* 2011;17(13):1690-1693.
4. Yan SL, Wu ST, Chen CH, et al. Mucosal patterns of *Helicobacter pylori*-related gastritis without atrophy in the gastric corpus using standard endoscopy. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16(4):496-500.
5. Cho JH, Chang YW, Jang JY, et al. Close observation of gastric mucosal pattern by standard endoscopy can predict *Helicobacter pylori* infection status. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013;28(2):279-284.
6. Wang J, Xu L, Shi R et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83(4):253-260.
7. Zhang Q, Lian Z, Wang L, et al. Analysis of alarming signals for the progression of atrophic gastritis to dysplasia. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2012;104(8):399-404.
8. Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: A critical reappraisal. *World Journal of Gastroenterology* 2012;18(12):1279-1285.
9. Nordenstedt H, Graham DY, Kramer JR, et al. *Helicobacter pylori* - Negative Gastritis: Prevalence and Risk Factors. *Am J Gastroenterol* 2013;108(1):65-71.
10. Genta RM, Lash RH. No Bugs Bugging You? Emerging Insights into *Helicobacter* - Negative Gastritis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(1):72-74.
11. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *British Journal of Pharmacology* 2012;165(1):67-74.
12. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013;77(2):284-292.
13. Vannella L, Lahner E, Annibale B, et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(4):375-382.
14. Sakitani K, Hirata Y, Watabe H, et al. Gastric cancer risk according to the distribution of intestinal metaplasia and neutrophil infiltration. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011;26(10):1570-1575.
15. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44(1):74-94.
16. den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy* 2013;45(4):249-256.

MANEJO DE PÓLIPOS GÁSTRICOS

Autor: Joaquín Epele

Introducción

Los pólipos gástricos (PG) usualmente son asintomáticos por lo que el diagnóstico en su inmensa mayoría es incidental (> 90%). Aunque si estos son grandes pueden ser sintomáticos:

- Anemia
- Hemorragia digestiva
- Dolor abdominal
- Obstrucción del tracto de salida

La prevalencia de cada tipo de pólipo presenta variaciones geográficas, en la población general es de un 0.8% a 2.4%. Aunque la apariencia endoscópica del pólipo puede orientar el diagnóstico, la displasia solo puede determinarse histológicamente, por lo tanto, todos los pólipos deben biopsiarse.

Los pólipos glandulares fúndicos (PGF) aumentaron su incidencia en países desarrollados secundario al mayor uso IBP, con disminución de pólipos hiperplásicos (PH) (< incidencia de gastritis por *Helicobacter pylori* (HP))

- La biopsia de la mucosa adyacente a la lesión es “extremadamente importante” para establecer el diagnóstico de PH, adenoma o carcinoma
- Tiene indicación de seguimiento los pólipos que se presentan en el contexto de adenoma y poliposis. Los tumores estromales y el tumor carcinoide deben tener seguimiento pero difieren criterios las distintas guías

Clasificación

Existen diversas formas de clasificarlos, la que proponemos es clasificarlos en lesiones epiteliales y subepiteliales, estas últimas se desarrollaran en el capítulo de lesiones subepiteliales

EPITELIALES

- Pólipo glandular fúndico
- Pólipo hiperplásico
- Pólipo adenomatoso
- Pólipos hamartomatosos
 - Pólipo juvenil
 - Síndrome de Peutz Jeghers
 - Síndrome de Cowden
- Síndromes Poliposicos
 - Poliposis juvenil
 - Poliposis adenomatosa familiar

SUBEPITELIALES

- Tumor del estroma gastrointestinal
- Leiomioma
- Pólipo fibroide inflamatorio
- Lipoma
- Páncreas Ectópico
- Tumores neurogénicos y vasculares
- Tumores neuroendocrinos

Pólipos glandulares fúndicos

Se presentan en dos situaciones clinicopatológicas distintas:

- Pólipos esporádicos o asociados IBP
- Asociados a poliposis adenomatosa familiar (PAF)

Los esporádicos abarcan hasta el 50% de los pólipos gástricos benignos. Están presentes en el 0,8-23% de las endoscopías.

Endoscópicamente pueden observarse en forma única o múltiple pólipos sésiles transparentes de 1 - 5mm, localizados en cuerpo y fondo.

Histológicamente presentan glándulas con dilataciones quísticas irregulares.

El riesgo de displasia < 1%.

También se asocian al consumo crónico de IBP, los cuales se desarrollan luego de un tiempo consumo medio de 32.5 meses con una prevalencia de 7.3%. La regresión de los mismos demora 3 meses luego de la suspensión de los IBP. Se recomienda la suspensión si aparecen pólipos > a 1cm

Todos presentan una relación inversa con la infección crónica por HP.

Distinta es la situación cuando se asocian a PAF, el riesgo de displasia aumenta a 30-50%.

Los factores de riesgo son:

- Tamaño > 1 cm
- Mayor gravedad de poliposis duodenal (según clasificación de Spiegelman)
- Localización antral

No pueden diferenciarse endoscópicamente de los esporádicos.

Manejo

Se debe biopsiar al menos un pólipo para confirmar el diagnóstico (descartar displasia, adenocarcinoma y PAF).

Recomendamos polipsectomía en todos aquellos > a 1cm.

No está determinada la vigilancia en los casos esporádicos ni en los asociados a IBP.

En PAF se recomienda seguimiento cada 1-3 años.

PGF numerosos en pacientes <40 años o biopsia con displasia, recomendamos videocolonoscopia (VCC) para descartar PAF.

Pólipos hiperplásicos (PH)

Los PH abarcan del 30-71% de los pólipos benignos gástricos. Son de forma sésiles o pediculados, habitualmente miden < 2cm. Pueden presentarse en forma aislada o generalmente múltiples ubicados en el antro.

Su presencia se relaciona con distintas entidades: gastritis autoinmune, hipertensión portal, antrectomizados, y fuertemente asociados la gastritis crónica por HP. Otras asociaciones: gastritis por citomegalovirus, gastritis linfocítica, amiloidosis y ectasia vascular antral

También se presentan en sitios de gastrectomía (1-20%) y aquí presentan displasia y potencial maligno.

El 80% retrogradan después de la erradicación del HP.

En la histopatología se observa hiperplasia foveolar con elongación y engrosamiento asociado con estroma hipervascularizado con infiltrado inflamatorio agudo y crónico.

Generalmente son asintomáticos, aunque pueden causar anemia ferropénica por erosión de los mismos.

La progresión neoplásica es muy infrecuente (displasia 1,9 - 19% - adenocarcinoma 0,6 - 2,1%). Presentan riesgo aumentado de cáncer sincrónico en otro sector de la mucosa gástrica.

Manejo

Se aconseja biopsiarlos, examinar toda la mucosa gástrica y biopsiar cualquier anomalía. Los pólipos > a 2 cm deben ser removidos en forma completa.

Investigar la presencia de HP y erradicar si es +. La erradicación logra una regresión del 70%.

Pólipos adenomatosos

La prevalencia varía de 0.5-3.75% en occidente y 9-27% en oriente. Comprenden del 3-26% de los pólipos gástricos benignos.

Formas de presentación:

- Esporádicos
- Asociados a PAF

Histológicamente se los puede clasificar en

- Tubulares
- Vellosos
- Túbulo-vellosos

Los esporádicos se encuentran más frecuentemente en el antro. Aparecen en el contexto de gastritis atrófica y metaplasia intestinal. La progresión a neoplasia es mayor para pólipos >2cm y a su vez > en los vellosos (hasta un 40%). Existe también una fuerte asociación entre los adenomas y el adenocarcinoma gástrico sincrónico y metacrónico.

Manejo

Se recomienda resección completa de todos los pólipos adenomatosos.

Examinar todo el estómago buscando anomalías de la mucosa (buscar atrofia y metaplasia intestinal)

Seguimiento endoscópico:

- A los 6 meses si la resección fue incompleta o aquellos con displasia de alto grado
- Se recomienda control endoscópico al año de la resección si fue completa. Luego de este control no están establecidas regímenes de vigilancia a largo plazo.

Pólipos hamartomatosos

Pólipo juvenil

Se ubican en el antro. Tienen un componente hamartomatoso o inflamatorio. No poseen potencial neoplásico.

Histología: quistes irregulares delimitados por epitelio gástrico normal, hemorragia estromal, ulceración superficial e inflamación crónica. El verdadero pólipo juvenil presenta infiltrado inflamatorio estromal con glándulas quísticas llenas de moco.

Síndrome de Peutz Jeghers

Es un trastorno autosómico dominante, infrecuente. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos gastrointestinales y pigmentación mucocutánea.

Presenta un riesgo de neoplasias extra-intestinales x15 (mama, endometrio, páncreas y pulmón)

En la histología se caracteriza por presentar glándulas hiperplásicas delimitadas por epitelio foveolar y amplias bandas de fibras de musculo liso.

Manejo

Remover todos los pólipos gástricos > 1cm.

Dada la alta tasas de recurrencia se recomienda seguimiento endoscópico anual (también screening para otros órganos susceptibles). El riesgo estimado de adenocarcinoma gástrico 30%. Seguimiento con VEDA y tránsito ID cada 2-3 a partir de 18 años.

Síndrome de Cowden

Trastorno autosómico dominante, caracterizado por tumores hamartomas orocutáneos, pólipos gastrointestinales y anomalías en mama, tiroides y sistema genitourinario.

Los pólipos GI son generalmente benignos y es rara la transformación maligna.

Síndromes Polipósicos

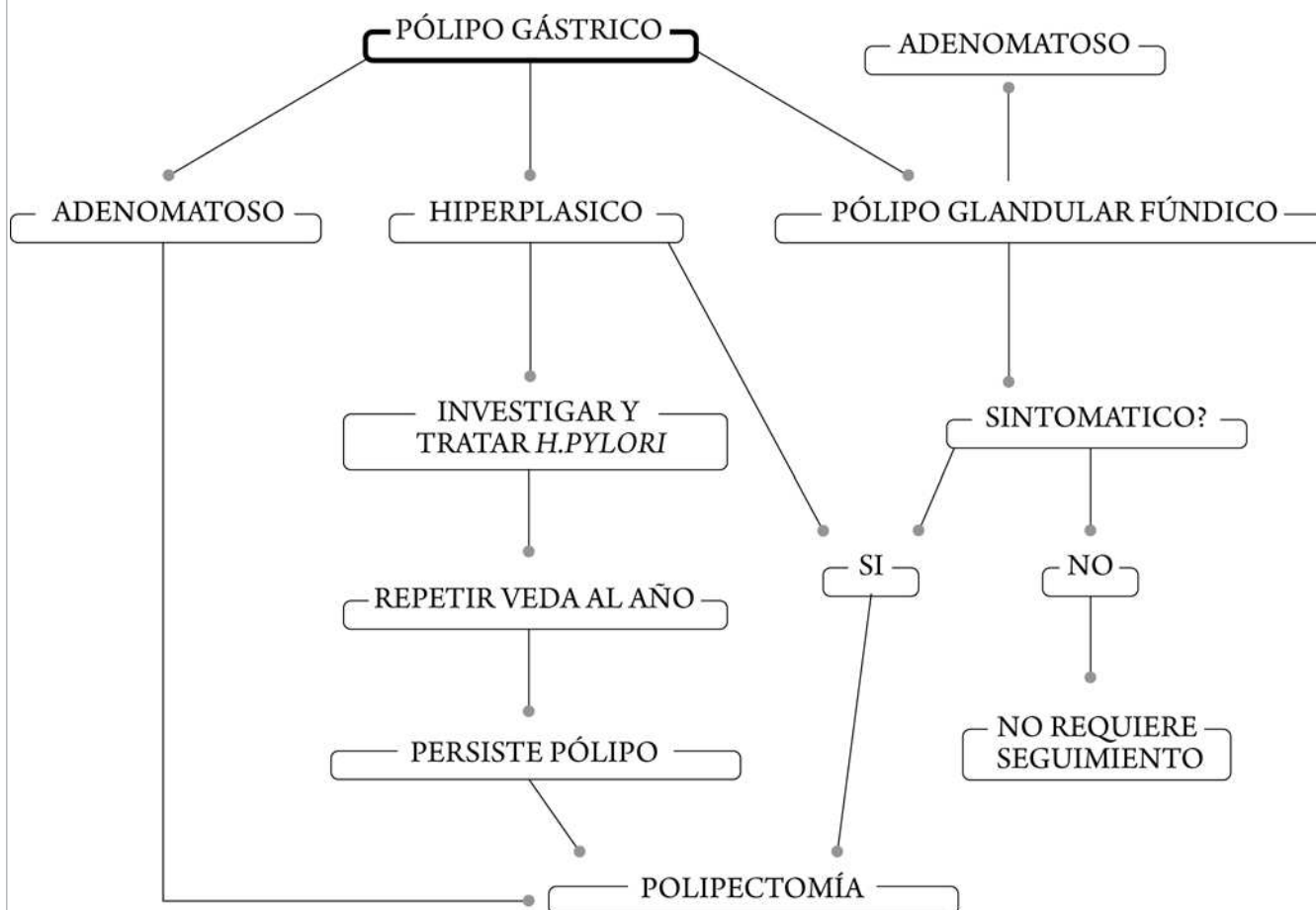
Poliposis juvenil

Son de estirpe hamartomatosa. Presenta una asociación con cáncer gástrico en más del 50% de los pacientes. También se manifiesta como hemorragias digestivas y enteropatía perdedora de proteínas. El riesgo 15-20% displasia. Seguimiento cada 2-3 años con VEDA-VCC desde los 18 años.

Los criterios diagnósticos son: (al menos uno de los siguientes)

1. Al menos 3-5 pólipos juveniles en el colon
2. Múltiples pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal
3. Cualquier número de pólipo juveniles en un individuo con historia familiar de poliposis juvenil

Poliposis adenomatosa familiar (ya fue desarrollada en PGF)



Bibliografía

1. Burt RW. Gastric Fundic Gland Polyps. *Gastroenterology* 2003;125:1462-14
2. Jain R, Chetty R. Gastric Hyperplastic Polyps: A Review. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1839-1846
3. Lam MC, Tha S, Owen D et al. Gastric polyps in patients with portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:1245-1249
4. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers GY et al. Management of gastric polyps: a pathology based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun; 6(6):331-41
5. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM. The management of gastric polyps. *Gut* 2010 Sep;59(9):1270-6
6. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE. et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb;6(2):180-5
7. Zelter A, Fernández JL, Bilder C. et al Fundic Gland Polyps and Association with Proton Pump Inhibitor Intake: A Prospective Study in 1,780 Endoscopies. *Dig Dis Sci*. 2011 Jun;56(6):1743-8
8. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitone JM. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arq Gastroenterol*. 2007

LESIONES SUBEPITELIALES GÁSTRICAS

Autora: Vanina Grillo

Introducción

- Son lesiones que se desarrollan dentro de la pared del tubo digestivo, recubiertas por mucosa de apariencia normal.
- Generalmente tienen origen benigno, pero pueden tener potencial maligno (20%).
- Habitualmente se descubren de forma incidental en una endoscopia digestiva o un estudio por imágenes.
- El 25% suelen ser compresiones extrínsecas normales o patológicas, mientras que 75% son lesiones subepiteliales (LSE).
- Se encuentran por lo general después de la 5ª década, con incidencia similar en ambos sexos.

Diagnóstico

Endoscopia

- Permite la evaluación inicial de las LSE, ya que brinda aspectos que incluyen: tamaño, forma, color, movilidad y consistencia.
- Se recomienda realizar biopsias de la mucosa aparentemente normal para confirmar la presencia de epitelio intacto. Está contraindicada si se sospecha una lesión quística o vascular. Para aumentar el rédito diagnóstico se sugiere realizar biopsia sobre biopsia o macrobiopsia.

Ecoendoscopia

- Constituye el método de elección para la caracterización de LSE, ya que provee información acerca de la estructura ecogénica propia de la lesión y de la capa del tubo digestivo que le da origen.
- Objetivos:
 1. Determinar si la lesión es extrínseca o intrínseca de la pared, con una seguridad cercana al 100%.
 2. Establecer localización, capa que le da origen y carácter de los márgenes.
 3. Valorar ecogenicidad (hiper, iso, hipo o anecoico) y aspecto (homo o heterogéneo).
 4. Realizar medición de la masa en cuestión y evaluar extensión de la misma.
 - Todos estos objetivos pueden alcanzarse con seguridad en el 87% de los casos.
 - Parámetros ecoendoscópicos que pueden orientar hacia la malignidad: tamaño > de 4 cm, bordes irregulares, zonas anecoicas en su interior y presencia de adenopatías. Permite diferenciar entre tumores benignos y malignos con una sensibilidad superior al 70-80%.
 - Se puede utilizar Doppler para evaluar señales vasculares de las LSE y así diferenciar estructuras vasculares de quistes y valorar el flujo de sangre del tumor.
 - En casos de duda diagnóstica puede utilizarse la punción con aguja fina para obtener muestras para análisis citológico. Si se necesita material histológico para inmunohistoquímica se puede realizar punción con aguja tipo procore.
 - No es necesario el diagnóstico preoperatorio en lesiones que recibirán tratamiento quirúrgico por tamaño o sintomatología.

Lesiones benignas

Lipoma

- El sitio más frecuente es el colon, seguido por intestino delgado, estómago y esófago.
- En la endoscopia la mayoría son solitarios, de tonalidad amarillenta y consistencia blanda cuando se presiona con la pinza de biopsia (signo del cojín).
- Ecoendoscópicamente se presenta como una lesión hiperecogénica, homogénea, de bordes regulares y localizada en la submucosa (3ª capa).

- No requieren tratamiento, salvo que manifiesten síntomas relacionados con sangrado u obstrucción o ante duda diagnóstica.

Páncreas ectópico

- Tejido pancreático que se encuentra fuera de su lugar habitual y carece de conexión anatómica o vascular con el páncreas normal.
- La localización más frecuente es estómago, principalmente antro, y duodeno.
- Endoscópicamente se observa como una lesión pequeña, de 10 mm de diámetro, con una umbilicación central característica.
- En la ecoendoscopia se visualiza como una lesión heterogénea, con tendencia a lo hipoecoico, de bordes indefinidos, con presencia ocasional de estructuras ductales, que puede originarse en la 2º, 3º o 4º capa.
- Si son asintomáticos se sugiere conducta expectante. Ante duda diagnóstica o para tratamiento se puede realizar resección endoscópica, pero si presenta compromiso de la muscular propia se prefiere cirugía.

Tumor de células granulares (Abrikossoff)

- Son lesiones benignas, infrecuentes, de origen neural.
- Se localizan principalmente en esófago, pero pueden encontrarse en estómago, colon o recto.
- En la endoscopia son nódulos pequeños, únicos, recubiertos por mucosa normal.
- Ecoendoscópicamente se visualizan como estructuras hipoecogénicas, homogéneas, de bordes lisos, que se ubican en la muscularis mucosae (2º capa) o en la submucosa (3º capa).
- Si son pequeños < de 1 cm y asintomáticos, se recomienda vigilancia.
- Cuando son < de 2 cm se puede realizar resección endoscópica. Si tienen mayor tamaño se asocian con potencial maligno y deben recibir tratamiento quirúrgico.

Quiste de duplicación

- Se producen durante el desarrollo embrionario del intestino.
- Se pueden encontrar en cualquier parte del tubo digestivo, pero la localización más habitual es ileon, seguido de esófago y estómago.
- Endoscópicamente son estructuras circulares o tubulares, de apariencia levemente transparente ya que contienen mucina.
- En la ecoendoscopia se muestran como lesiones circulares u ovaladas, homogéneas, con márgenes regulares, anecoicas, con refuerzo acústico posterior, que se ubican en la submucosa (3º capa).
- No tienen importancia clínica a menos que causen obstrucción.

Pólipo fibroide inflamatorio

- Es una lesión benigna, poco frecuente, que se encuentra en estómago, principalmente antro, y ocasionalmente intestino delgado.
- Endoscópicamente se observa como un pólipo pediculado, que mide aproximadamente 2 cm.
- En la ecoendoscopia se muestra como una lesión hipoecoica, homogénea, con márgenes indefinidos, que se origina en la muscularis mucosae (2º capa) o submucosa (3º capa) sin compromiso de la muscular propia.

Leiomioma

- Son tumores benignos, sin potencial maligno, que se encuentran en esófago, siendo raros en estómago e intestino delgado.
- Ecoendoscópicamente son hipoecoicos, bien circunscriptos, que se desarrollan tanto de la muscularis mucosae (2º capa) como de la muscular propia (4º capa).
- Por medio de la punción con aguja tipo core guiada por ecoendoscopia se pueden realizar técnicas de inmunohistoquímica que expresan actina de músculo liso y desmina.
- No requiere tratamiento si el paciente se encuentra asintomático.

Várices

- En la endoscopia presentan coloración azulada y consistencia blanda al presionar con la pinza de biopsia cerrada.
- Ecoendoscópicamente se observan como estructuras pequeñas, circulares u ovaladas, anecoicas, que se localizan en la submucosa (3º capa). Cuando crecen de tamaño pueden verse tubulares, serpinginosas, con márgenes lisos, acompañadas por vasos colaterales perigástricos.
- La demostración de flujo con doppler confirma el diagnóstico.

Lesiones malignas o con potencial maligno

GIST

- Son las LSE más frecuentes del tubo digestivo.
- Son tumores mesenquimales que surgen a partir de células intersticiales de Cajal.
- Los sitios más comunes son estómago (60-70%) e intestino delgado (20-25%), raros en colon y recto.
- Generalmente son < de 2 cm y se presentan de manera asintomática. Si son > de 2 cm pueden estar ulcerados y manifestarse con sangrado o anemia.
- Los hallazgos ecoendoscópicos incluyen lesiones hipoecoicas, homogéneas, bien circunscriptas, que se originan de la muscular propia (4º capa) y ocasionalmente de la muscularis mucosae (2º capa).
- Aproximadamente 10-30% son malignos. Criterios ecoendoscópicos que sugieren malignidad: tamaño > de 3 cm, patrón heterogéneo con presencia de espacios quísticos en su interior, bordes irregulares y presencia de adenopatías.
- En lesiones < de 2 cm, debido al bajo riesgo de malignidad, puede realizarse vigilancia con ecoendoscopia.
- Actualmente la punción con aguja tipo core guiada por ecoendoscopia está indicada para lesiones que miden entre 2 y 4 cm de diámetro. Permite realizar diagnóstico diferencial a través de técnicas de inmunohistoquímicas que revelan la expresión del antígeno CD117 y a veces CD34.
- Lesiones que se encuentran confinadas a la muscularis mucosae pueden ser sometidas a resección endoscópica con las nuevas técnicas de disección submucosa.
- Lesiones > de 4 cm o con criterios de malignidad deben ser resecadas quirúrgicamente.

Tumor carcinoide

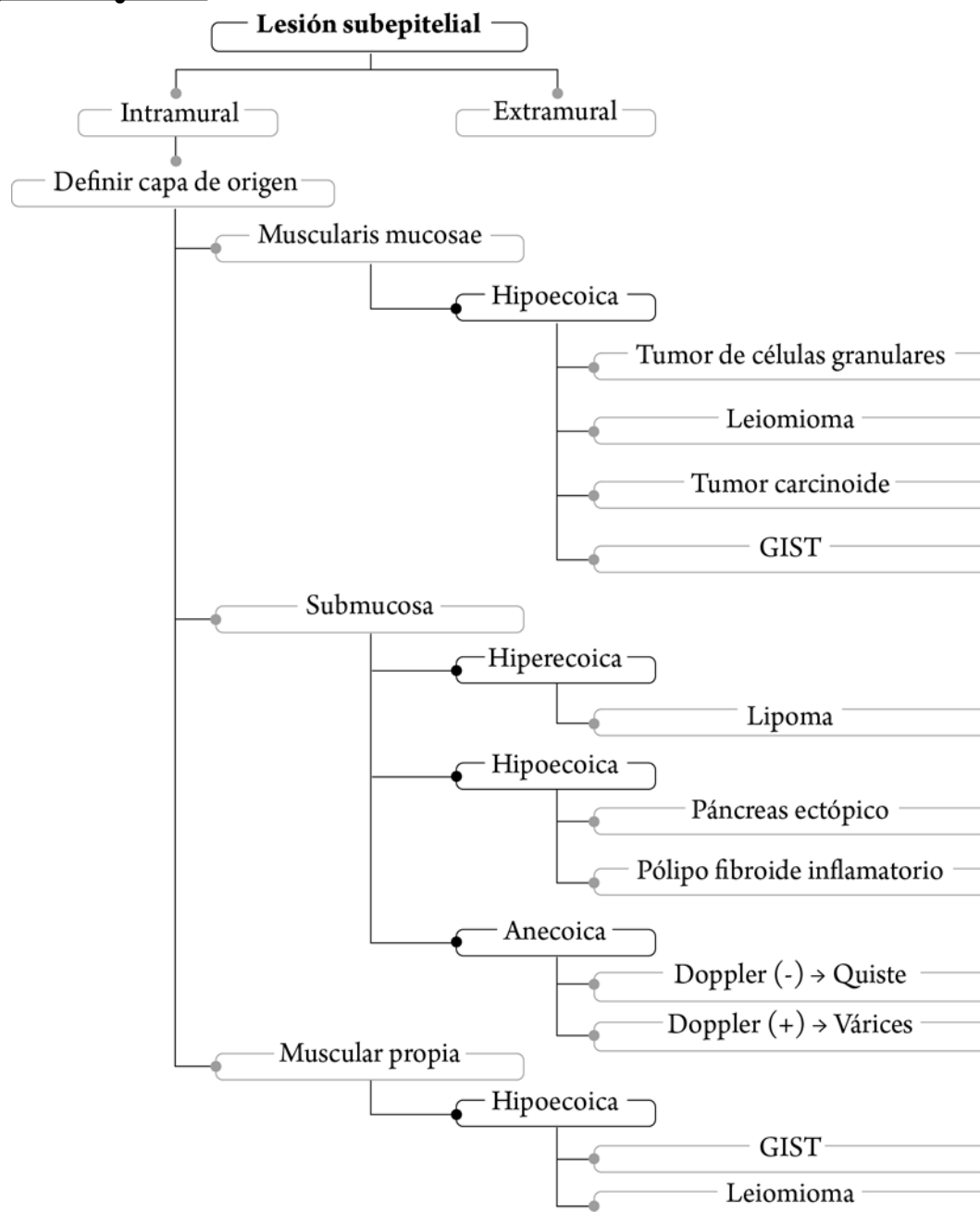
- Son tumores neuroendócrinos que nacen a partir de células enterocromafines, de crecimiento lento y con potencial maligno.
- En el tracto gastrointestinal, el apéndice (40%) es el sitio más común, seguido por intestino delgado (27%), recto (13%) y estómago (9%), aunque ocasionalmente pueden hallarse en pulmón, ovario y ducto biliar.
- Endoscópicamente son pequeños, redondeados, de superficie lisa. Generalmente son solitarios, salvo los gástricos e ileales que suelen ser múltiples.
- La ecoendoscopia muestra una lesión hipo o isoecoica, homogénea, con bordes bien definidos, que nace en la muscularis mucosae (2º capa) y crece hacia la submucosa (3º capa). Tiene una ecoestructura característica en “sal y pimienta”.
- El tratamiento depende del tamaño y la localización del tumor. Puede intentarse resección endoscópica cuando son < de 2 cm, no han penetrado la muscular propia y no se observan adenopatías. El resto deben recibir tratamiento quirúrgico.
- El pronóstico depende fundamentalmente del tamaño del tumor. Cuando son < de 2 cm de diámetro no tienen potencial significativo de metástasis.

Hallazgos ecoendoscópicos

Lesión subepitelial	Órgano	Capa de origen	Apariencia ecoendoscópica
Leiomioma	Esófago	2º o 4º	Hipoecoico, homogéneo, bien definido
Tumor de células granulares	Esófago	2º o 3º	Hipoecoico, homogéneo, bordes lisos
Várices	Esófago, estómago	3º	Anecoico
Páncreas ectópico	Estómago, duodeno	2º, 3º o 4º	Iso o hipoeicoico, heterogéneo
Pólipo fibroide inflamatorio	Estómago, duodeno	2º o 3º	Hipoecoico, bordes lisos
GIST	Estómago, intestino delgado	2º o 4º	Hipoecoico
Quiste de duplicación	Intestino delgado, esófago, estómago	3º	Anecoico, bien definido, bordes lisos
Tumor carcinoide	Intestino delgado, recto, estómago	2º o 3º	Hipoecoico, homogéneo, bordes lisos
Lipoma	Recto, intestino delgado, estómago	3º	Hipereicoico, homogéneo, bordes lisos

Seguimiento

- La compresión extrínseca de órganos adyacentes y las lesiones benignas como lipoma, páncreas ectópico, quiste de duplicación o várices no requieren seguimiento ni tratamiento.
- Las lesiones sin diagnóstico preciso por ecoendoscopia e histología, que no impresionan claramente malignas o pacientes con alto riesgo quirúrgico tienen indicación de vigilancia con endoscopia o ecoendoscopia si estuviera disponible.
- El intervalo de seguimiento es variable y depende de la sospecha de potencial maligno, la edad y el estado de salud del paciente, siendo en la práctica el intervalo más frecuente cada 1 año, pudiendo extenderse si la lesión no presenta cambios en 2 controles sucesivos.

Algoritmo diagnóstico**Bibliografía:**

1. Villaverde A. Tumores subepiteliales. En: Zárate Guzmán A y de la Mora Levy J. Endoscopia 2010; 22 (Supl. 2): 38-43.
2. Kim E. Submucosal lesions. En: Hawes R, Fockens P, Varadarajulu S. Endoscopic ultrasonography 2011; 10: 84-96.
3. Varas MJ. Tumores submucosos. En: Varas MJ. Ultrasonografía endoscópica: aplicaciones diagnósticas y terapéuticas 2008; 4: 35-46.
4. Hwang J, Rulyak S, Kimmey M. Review on the Management of Gastric Subepithelial Masses. American Gastroenterological Association Institute. Gastroenterology 2006; 130: 2217-2228.
5. Hwang J, Kimmey M. The Incidental Upper Gastrointestinal Subepithelial Mass. Gastroenterology 2004; 126: 301-307.
6. Sakamoto H, Kitano M, Kudo M. Diagnosis of subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. World J Radiol 2010; 2(8): 289-297.
7. Owens D, Bain A. Gastric and Esophageal Subepithelial Masses. En: Gress F, Savides T, et al. Atlas of Endoscopic Ultrasonography 2012; 14: 64-69.
8. Eckardt A, Wassef W. Diagnosis of subepithelial tumors in the GI tract. Endoscopy, EUS, and histology: bronze, silver, and gold standard? Gastrointest Endosc 2005; 62(2): 209-212.
9. Humphris J and Jones D. Subepithelial mass lesions in the upper gastrointestinal tract. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008; 23: S56-S66.
10. Lim YJ, Son HJ, Lee JS, et al. Clinical course of subepithelial lesions detected on upper gastrointestinal endoscopy. World J Gastroenterol 2010; 16(4): 439-444.

MANEJO DE TUMORES ESTROMALES

Autora: Valeria González

Definición

Son tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal. Se originan a partir de las células intersticiales de Cajal, ubicadas normalmente en el plexo mientérico y conocidas como células marcapasos, ya que regulan la motilidad intestinal. Se caracterizan por la expresión de un receptor transmembrana mutante, con actividad tirosina kinasa anormal (c-kit), que define una proliferación celular no controlada.

Epidemiología

Son los tumores mesenquimatosos más comunes del tubo digestivo.

Representan el 1-3% de todas las malignidades gastrointestinales.

La incidencia en Estados Unidos es de 5000 a 10000 casos por año.

Es 1,5 veces más común en hombres que en mujeres.

La edad promedio en el momento del diagnóstico varía entre los 55 y 65 años.

Casi todos los GIST son esporádicos, aunque pueden ocurrir en asociación con enfermedades hereditarias como Von Recklinghausen.

Sitios de ocurrencia

Pueden localizarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Los sitios más comunes son estómago (50%), intestino delgado (36%), colon (7%), recto (5%) y esófago (<5%).

Las metástasis más frecuentes son a hígado y peritoneo.

El compromiso ganglionar es raro.

Manifestaciones clínicas

Asintomáticos (20-30%), siendo un hallazgo incidental en la endoscopia realizada por otros motivos, hasta que crecen o se ulceran.

Sintomáticos (70%): sangrado, dolor abdominal, masa palpable.

En el momento de la presentación, 50% tienen metástasis a distancia.

Potencial maligno

Todos los GIST debieran ser considerados potencialmente como tumores malignos, aunque el riesgo de comportamiento agresivo es variable. Son clasificados como de riesgo bajo, moderado o alto de malignidad, determinado por tamaño, localización y nº de mitosis.

Diagnóstico

- **Endoscopia digestiva:** lesión elevada de aspecto subepitelial, cubierta por mucosa de aspecto normal, lisa, consistencia firme y ocasional ulceración. La toma de biopsia generalmente no es diagnóstica a menos que la lesión sea ulcerada.
- **TC con contraste endovenoso:** útil en la evaluación inicial, estadificación y monitoreo de la respuesta al tratamiento. El aspecto típico es el de una masa sólida que capta contraste y que tiende a desplazar las estructuras adyacentes.

Los tumores grandes pueden ser heterogéneos debido a la presencia de focos de necrosis, hemorragia o componentes degenerativos.

- **Ecoendoscopia:** permite detectar lesiones pequeñas. Se presentan como lesiones redondeadas u ovaladas, hipoecogénicas, con borde liso y bien definido que se originan en la cuarta capa ecográfica (muscular propia) y ocasionalmente de la muscularis mucosae (2º capa). La aspiración con aguja fina puede ayudar en el diagnóstico a través del estudio citológico e inmunohistoquímico.

Existen criterios ecoendoscópicos predictores de malignidad:

- >4cm
- borde irregular
- espacios quísticos
- focos ecogénicos (ecoestructura heterogénea)
- **RMN:** Se observan hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. Indicada ante la presencia de metástasis hepáticas, para valorar resecabilidad, GIST rectales y alergia al yodo.
- **PET-FDG:** Los GIST son metabólicamente activos. Captan la fluorodeoxiglucosa (análogo de la glucosa). Sirve para determinar estadio tumoral y monitorear la respuesta al tratamiento. Indicado ante una TC inconclusa.

Análisis inmunohistoquímico y molecular

Casi todos los GIST (95%) expresan la mutación KIT, que conduce a la activación de la tirosina quinasa y una proliferación celular no controlada. Dentro de los GIST c-kit negativo, un 30% son positivos para la mutación del receptor alfa del factor activador derivado de las plaquetas (PDGFRa), que también posee actividad tirosina quinasa. La mayoría de las mutaciones ocurre en el exón 11 de KIT (50-70%). Éstas típicamente muestran mejor respuesta al tratamiento y mayor sobrevida. Un 15% ocurre en el exón 9, principalmente en GIST de alto riesgo y se caracterizan por ser menos sensibles al imatinib.

Diagnósticos diferenciales

Con otras lesiones subepiteliales como leiomioma, páncreas ectópico, lipoma, tumor carcinoide, tumor de células granulosas, etc.

Factores pronósticos: Riesgo de recaída tumoral luego de la cirugía con criterio curativo

Se debe tener en cuenta:

- Tamaño del tumor
- Índice mitótico
- Localización: mejor pronóstico los de localización gástrica
- Ruptura tumoral

Clasificación para la selección de pacientes a tratamiento adyuvante

Riesgo	Tamaño (cm)	Índice mitótico (x50CGA)	Sitio del tumor primario
Muy bajo riesgo	≤2	≤5	Cualquier localización
Riesgo bajo	2.1-5	≤5	Cualquier localización
Riesgo intermedio	≤5 5.1-10	6-10 ≤5	Gástrica Gástrica
Riesgo alto	- ≥10 - >5 ≤5 5.1-10	- - >10 >5 >5 ≤5	Ruptura tumoral Cualquier localización Cualquier localización Cualquier localización No gástrico No gástrico

Tratamiento

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Ofrece la capacidad de “curación” en GIST localizados. Se debe lograr un margen de resección negativo para minimizar el riesgo de recurrencia local.

En tumores menores a 2cm, sin características ecoendoscópicas de malignidad y asintomáticos, se puede optar por vigilancia endoscópica, cada 6-12 meses, sin resección.

Adyuvancia

Indicaciones: GIST de **riesgo intermedio y alto** durante 3 años. El imatinib, inhibidor de la tirosina kinasa, es la droga de elección utilizada en la terapia de adyuvancia o neoadyuvancia y en aquellos que tienen metástasis a distancia.

Dosis: 400mg/día por vía oral. En pacientes con mutaciones en el exón 9 y en aquellos que progresan intratratamiento se recomiendan 800mg/día. Efectos adversos del imatinib: edema periorbitario, calambres musculares y diarrea.

El 50% desarrolla resistencia luego de dos años de tratamiento. En estos casos el tratamiento estándar es el sunitinib, inhibe múltiples receptores con actividad tirosina kinasa.

Neoadyuvancia

Disminuye la morbilidad en resecciones quirúrgicas radicales.

Indicaciones: tumores grandes de cualquier localización (**GIST 1º irresecable**) y en aquellos que invaden estructuras adyacentes (**GIST localmente avanzado**). Duración de 6-12 meses.

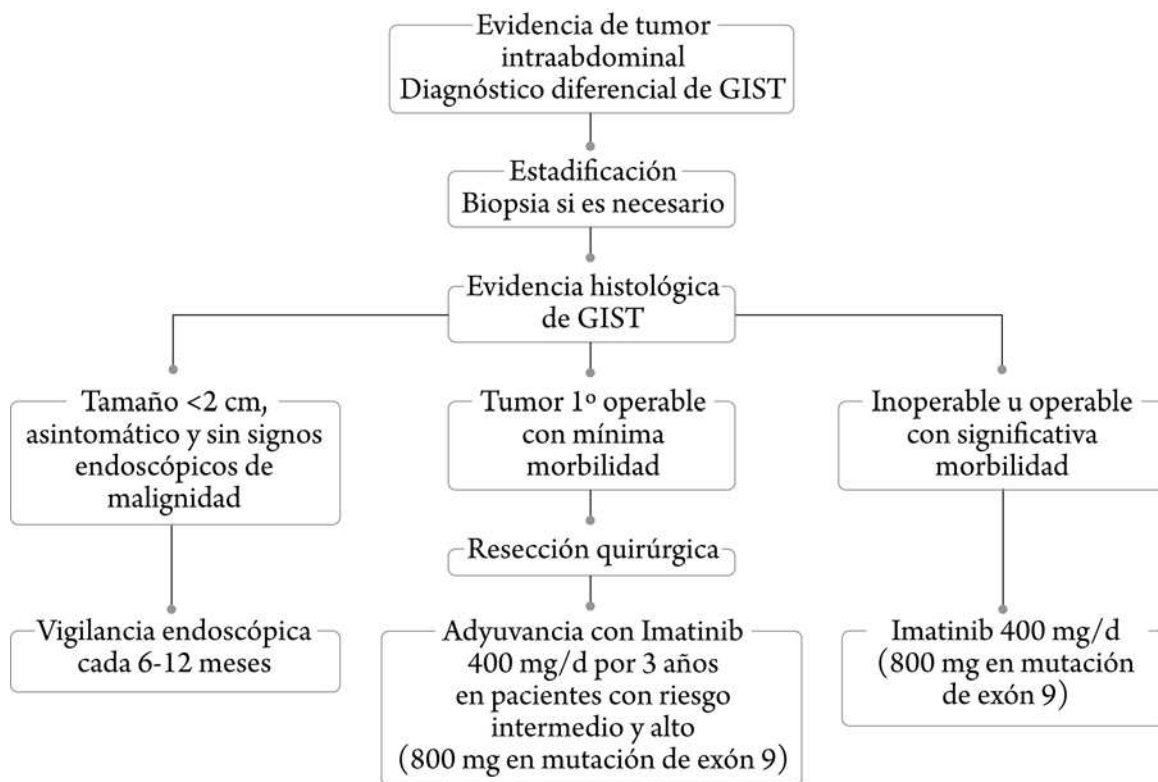
Evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica

Se recomienda vigilancia radiológica cada 3-6 meses durante los primeros 5 años de tratamiento y luego anualmente.

TC: Dentro de 1-2 meses de iniciado el tratamiento se observa una disminución en la densidad y en el patrón de captación de contraste: hipodensidad homogénea por disminución de la vascularización tumoral. En general la disminución del tamaño del tumor puede tomar varios meses (3-4 meses). Incluso al principio puede observarse un incremento del tamaño debido a hemorragia o necrosis.

PET-FDG: Detecta en forma temprana respuesta al tratamiento (incluso a las 24hs luego de la primer dosis de imatinib) con una marcada disminución del metabolismo de la glucosa. Indicado cuando es necesario decidir con relativa urgencia (< 3meses) sobre la resección de tumores marginalmente resecables.

Algoritmo de manejo



Bibliografía:

1. Reichardt P, Morosi C, Wardelmann E, et al. Gastrointestinal stromal tumors: evolving role of the multidisciplinary team approach in management. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2012;12(8):1053-1068.
2. Bennett JJ, Rubino MS. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21:21-33.
3. Machairiotis N, Kougioumtzi I, Zarogoulidis P, et al. Gastrointestinal stromal tumor mesenchymal neoplasms: the offspring that choose the wrong path. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2013;6:127-131.
4. Haesun Choi: Imaging Modalities of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Surgical Oncology* 2011;104:907-914.
5. Bednarski BK, Pisters P and Hunt K: The role of surgery in the multidisciplinary management of patients with localized gastrointestinal stromal tumors. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2012;12(8):1069-1078.
6. Jason S. Gold and Ronald P. DeMatteo: Combined Surgical and Molecular Therapy. *The Gastrointestinal Stromal Tumor Model. Ann Surg* 2006;244(2):176-184.
7. Cristián Muñoz T, Samuel Sabah T, Alex Navarro R, et al: Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Revisión de la literatura. *Gastr Latinoam* 2006;17(1): 43-51.
8. Sarah A. Rodriguez and Douglas O. Faigel: Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors. *Current Opinion in Gastroenterology* 2007; 23:539-543.
9. Sonja E. Steigen and Tor J. Eide: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS* 2009; 117:73-86.
10. Frankel TL, Chang AE and Wong SL.: Surgical Options for Localized and Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Surgical Oncology* 2011;104:882-887.
11. Grotz TF and Donohue JH. Surveillance Strategies for Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Surgical Oncology* 2011;104:921-927.

CÁNCER GÁSTRICO

Autores: Gustavo Correa, Sebastian Carrica, Nelson Condado

Introducción

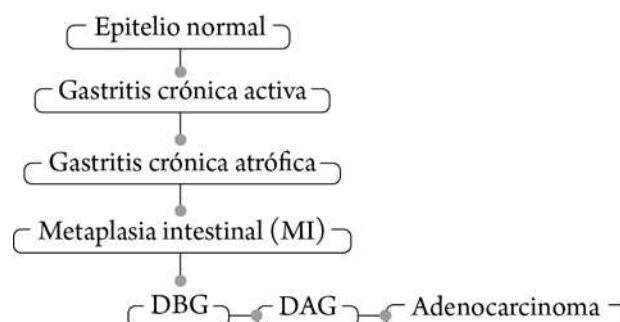
- Los tumores gástricos malignos están representados por el adenocarcinoma (AC), linfoma, tumores estromales (GIST) y carcinoides.
- El AC representa el 95% de los tumores gástricos; mientras que el resto de los subtipos histológicos representan el 5%.
- Constituye una de las causas más frecuentes de morbi-mortalidad en países como Japón, China, Corea, Chile, Costa Rica, Colombia, Venezuela, y otros países de Asia y América del Sur.
- En muchos países ha disminuido gradualmente la incidencia de los tumores gástricos distales y en los últimos años se ha incrementado la incidencia de tumores proximales y de la unión gastroesofágica (UGE), siendo biológicamente más agresivos.
- El pronóstico es malo, ya que el diagnóstico se realiza en estadio localmente avanzado o metastásico.

Epidemiología

- En el mundo el adenocarcinoma gástrico es la 2° causa de muerte por cáncer en ambos sexos (9,7%), después de cáncer de pulmón (18,2%).
- En Argentina:
 - En ambos sexos la incidencia es 6,8; la mortalidad es 5,7 y la prevalencia es 20 (cada 100 mil habitantes).
 - Es el 3° tumor en frecuencia anual de tubo digestivo en ambos sexos (después de colon-recto y páncreas).
 - Es la 7° causa de muerte por cáncer ambos sexos (en sexo masculino es 5°).
- Una adecuada estrategia en países latinoamericanos podría ser la detección de lesiones pre-neoplásicas y su correcta vigilancia.

Historia natural

Tabla I - Historia Natural (cascada de Correa)



DBG: displasia de bajo grado, DAG: displasia de alto grado.

Adaptado de: Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res. 1992.

Factores de riesgo

Tabla II - Factores de riesgo para ACG

Riesgo Definido	Riesgo Probable
• <i>H. pylori</i> • Tabaquismo • Gastritis crónica atrófica* • Metaplasia intestinal* • Displasia* • Pólipos gástricos adenomatosos* • Cirugía gástrica (20 años después de la cirugía) ej: Billroth II * • Factores Genéticos ◦ Cáncer Gástrico Familiar (Familiares de 1º grado)* ◦ PAF (Pólipos de glándulas fúndicas)* ◦ Síndrome de Lynch* ◦ Síndrome de Peutz-Jeghers* ◦ Poliposis juvenil*	• Alto consumo de sal y nitratos • Déficit de vitamina A y C • Alimentos ahumados o curados con sal • Obesidad (AC de cardias) • Úlcera gástrica • Anemia perniciosa • Enfermedad de Menetrier

* Se sugiere seguimiento con VEDA cada 1-3 años (el inicio e intervalo de seguimiento depende de cada factor de riesgo).

Nota: Consumo regular de AINEs, antioxidantes, frutas y verduras frescas son factores protectores.

Clasificación del adenocarcinoma gástrico

Macroscópica

• **Lesiones avanzadas (clasificación de Bormann).**

- Tipo 1: polipoideo o vegetante.
- Tipo 2: ulcerado.
- Tipo 3: ulcero-infiltrante.
- Tipo 4: infiltrante en forma difusa (linitis).

• **Lesiones superficiales (clasificación de París).**

Es una clasificación endoscópica de lesiones neoplásicas superficiales localizadas en todo el tubo digestivo (*ver tabla III*).

Tabla III - Lesiones superficiales (tipo 0) - Clasificación de París

Polipoides (tipo 0-I)	No Polipoides (tipo 0-II)	Deprimida (tipo 0-III)
Ip: Protruida pediculada Is: Protruida sésil	Ila: Levemente elevada Iib: Plana Iic: Levemente deprimida Ila + Iic Iic + Ila	

Histológica (clasificación de Lauren)

- **Tipo Intestinal:** Asociado a metaplasia y gastritis crónica, es el más frecuente en las áreas de mayor incidencia.
- **Tipo Difuso:** Escasamente diferenciado, presenta metástasis tempranas.

Según profundidad de invasión (determinante en el pronóstico y manejo del cáncer gástrico)◦ **Cáncer gástrico temprano (CGT)**

Confinado a mucosa y submucosa (SM), pudiendo afectar ganglios linfáticos regionales.

◦ **Cáncer gástrico avanzado (CGA)**

Compromete muscular propia o la atraviesa.

Según localización

◦ Estómago: cardias, cuerpo y antro.

◦ Unión gastroesofágica (UGE): son una entidad propia. Se considera en este grupo aquellos situados a menos de 5 cm de la unión entre esófago y cardias (línea Z). La clasificación más frecuentemente utilizada es la de Siewert.

- **Tipo I:** 1 cm proximal a la UGE hasta 5 cm proximales a la misma (son AC del esófago distal, que se originan de un área de MI del esófago y que infiltran la UGE desde arriba. Se asocian a esófago de Barrett).

- **Tipo II:** 1 cm proximal a la UGE hasta 2 cm distal a la misma (son AC cardiales que se originan en el cardias o de segmentos cortos de MI en la UEG).

- **Tipo III:** 2 cm distales a la UGE hasta 5 cm distales a la misma (son AC subcardiales que infiltran la UGE y el esófago desde abajo).

Clínica

• Los síntomas y signos clínicos suelen ser inespecíficos.

◦ Asintomático.

◦ Síntomas gástricos: epigastralgia y/o saciedad precoz o plenitud postprandial, puede asociarse a:

- Síntomas y signos de alarma: vómitos, pérdida de peso, síndrome de impregnación neoplásica, anemia, tumor palpable.

- Síntomas y signos asociados a enfermedad avanzada: ictericia, ascitis, tumor ovárico (tumor de Krukenberg), implantes peritoneales pelvianos y metástasis umbilical (nódulo de la hermana Mary Joseph).

◦ Síntomas de repercusión general: pérdida de peso, anorexia, anemia, astenia.

◦ Otros: disfagia, síndrome pilórico, hemorragia digestiva, perforación.

◦ Pérdida de peso >10% del peso habitual, está presente en aproximadamente el 80% de los pacientes.

Todo paciente ≥45 años con síntomas de dispepsia con o sin síntomas y signos de alarma debe ser evaluado con videoendoscopia digestiva alta (VEDA).

• Según su localización anatómica:

◦ Disfagia: tumores de cardias y de la UGE.

◦ Síndrome pilórico: tumores en antro.

◦ Saciedad precoz: infiltración difusa.

• Establecer el Performance Status (PS. Escala de ECOG): *ver capítulo de cáncer de esófago.*

Diagnóstico**Endoscopia**

• Es el método de elección.

• Mínimo de 6 biopsias en áreas no necróticas para tener mayor rédito diagnóstico.

• Cromoendoscopia:

◦ Pone de manifiesto irregularidades sutiles de la superficie mucosa, cambios de coloración y lesiones pequeñas.

◦ Mejora la delimitación de lesiones planas y deprimidas.

◦ En estómago se utiliza principalmente Índigo carmín (colorante de contraste).

- Directo: solución al 0,2% (0,1-0,4%) instilada sobre lesión o zona sospechosa.

- Indirecto: solución al 3%, se administra 10 ml de solución al 3% previo a la endoscopia.

• Métodos que mejoran el diagnóstico

◦ La endoscopia de alta resolución (> 410,000 pixels).

◦ Alta Resolución + Magnificación (410,000 pixels + Zoom 60-100x).

◦ Determinar el patrón vascular: Narrow Band Imaging (NBI) – FICE – I Scan.

◦ Endomicroscopia confocal.

La cromosendoscopia ayuda a detectar lesiones pequeñas y permite delimitar la extensión de la lesión con mayor precisión.

- Predictores endoscópicos de invasión SM.
 - Tamaño: <20 mm intramucoso (IM), ≥20 y <30 mm (SM1), ≥30mm (≥SM2).
 - Morfología: no ulcerado (IM) y ulcerado (SM).
 - Elevación (lifting): + (IM o SM1) y – (≥SM2).
 - Cromoendoscopia con índigo carmín: permite establecer patón glandular y zonas deprimidas.
 - Patrón vascular irregular.

Estadificación

El **objetivo** es establecer la extensión de la enfermedad para seleccionar el tratamiento adecuado.

Permite diferenciar 2 grupos de pacientes

- Con enfermedad localmente avanzada o locorregional
 - Potencialmente resecable (evaluar comorbilidades y determinar si son pasibles de tratamiento quirúrgico o endoscópico).
 - Operables.
 - No operables.
 - Irresecable.
- Con enfermedad metastásica.

Para la estadificación tumoral deben solicitarse los siguientes parámetros:

- Laboratorio general con parámetros nutricionales.
- Marcadores tumorales (MT) CA 19-9 y CEA.
- TC de tórax, abdomen y con contraste oral y EV (TC de pelvis: ante sospecha clínica).
 - Estadío T: precisión diagnóstica de 43-82%.
- Ecoendoscopia (EUS) para determinar el estadío T y N, es el método de elección para la evaluación de la profundidad y ganglios regionales, mayor utilidad en CGT y en linfomas de bajo grado. Cuando no hay evidencia de M1 por TC.
 - Estadío T: precisión diagnóstica 65-92 % en lesiones superficiales (mucosa+SM1).
 - Estadío N: precisión diagnóstica de 50-95%.
 - Presenta menos utilidad para reestadificación pos-neoadyuvancia.
- PET scan: baja sensibilidad, mejor sensibilidad PET TC en AC de la UGE.
- Laparoscopia exploradora es un método de estadificación preoperatoria en pacientes potencialmente resecables, puede demostrar enfermedad avanzada en el 30%.
 - En pacientes que cumplieron neoadyuvancia.
 - Elevación inexplicada de los MT.
 - Linitis plástica.

Grupos ganglionares regionales

- **N1:** ganglios perigástricos localizados sobre:
 - Curvatura menor (grupo 1,3 y 5).
 - Curvatura mayor (grupo 2,4 y 6).
- **N2:** ganglios localizados a lo largo de:
 - Arterias coronaria (grupo 7).
 - Hepática (grupo 8).
 - Tronco celiaco (grupo 9).
 - Hilio esplénico (grupo 10).
 - Arteria esplénica (grupo 11).
- **N3 y N4:** ganglios paraaortic, si son positivos se considera metástasis a distancia.

Adaptado de: La Sociedad Japonesa para la Investigación del Cáncer Gástrico.

Tabla IV - Sistema TNM (AJCC 7ma edición, 2010)- ACG

Estadio T		Estadio N	
Tx	Tumor primario no evaluado	Nx	Sin ganglios demostrables
To	Sin evidencia de tumor primario	N0	Sin ganglios
Tis	Carcinoma in situ (intraepitelial) y displasia de alto grado	N1	Con ganglios comprometidos (GLR: ganglios linfáticos regionales)
T1	Invasión lámina propia (LP) y submucosa (SM)	N1 1-2 N2 3-6 N3 ≥7 N3a 7-15 N3b ≥16	
T1a	LP o muscular de la mucosa		
T1b	SM		
T2	Invasión de muscular propia		
T3	Invasión de tejido conectivo subseroso sin invasión del peritoneo visceral o estructuras adyacentes */**/**	M0	Sin metástasis
T4	Invasión de serosa o estructuras adyacentes **/**	M1	Con metástasis o citología peritoneal positiva
T4a	Invasión de serosa (peritoneo visceral)		
T4b	Invasión de estructuras adyacentes		

* Nota: El tumor puede penetrar la muscular propia con extensión a los ligamentos gastrocólico o gastrohepático, o al epiplón menor o mayor, sin perforación del peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor se clasifica como T3. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos, o el epiplón, el tumor debería ser clasificado como T4.

** Nota: Las estructuras adyacentes al estómago incluyen el bazo, el colon transversal, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula adrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo.

*** Nota: La extensión intramural al duodeno o esófago es clasificada por la mayor profundidad de la invasión en cualquiera de estos sitios, incluyendo el estómago.

Estadio 0: Tis N0 M0.

Estadio Ia: T1 N0 M0.

Estadio Ib: T2- N0 M0 / T1 N1 M0.

Estadio IIa: T3 N0 M0 / T2- N1 M0 / T1 N2 M0.

Estadio IIb: T4a N0 M0 / T3 N1 M0 / T2- N2 M0 / T1 N3 M0.

Estadio IIIa: T4a N1 M0 / T3 N2 M0 / T2 N3 M0.

Estadio IIIb: T4b N0 o N1 M0 / T4a N2 M0 / T3 N3 M0.

Estadio IIIc: T4b N2 o N3 M0 / T4a N3 M0.

Estadio IV: cualquier T y N, M1.

Sobrevivida según estadio: I (78%), II (34%), III (20%) y IV (7%).

Tratamiento

La conducta terapéutica depende:

- Del estadio.
- PS.
- Edad.
- Decisión del paciente y/o de los familiares.

Siempre erradicar *Helicobacter pylori*.

Enfoque debe ser multidisciplinario.

El tratamiento puede ser con intención curativa o paliativa.

Opciones de tratamiento

- Endoscópico.
- Quirúrgico.
- Quimioterapia (QT), radioterapia (RT).
 - Neoadyuvante.
 - Adyuvante.
 - Paliativa.
- Cuidados y tratamiento paliativo de los síntomas.

Conceptos

- Paciente de alto riesgo:
 - Tumor pobremente diferenciado o indiferenciado.
 - Invasión vascular, linfática o neural.
 - Edad <50 años.
- La clasificación R se refiere al grado de enfermedad residual remanente luego de la resección del tumor:
 - R0: sin enfermedad residual microscópica ni macroscópica.
 - R1: enfermedad residual microscópica.
 - R2: enfermedad residual macroscópica, pero sin metástasis a distancia.

Tratamiento con intención curativa

Tratamiento endoscópico

Indicaciones:

- Lesiones <30 mm, no ulcerados y sin metástasis ganglionar.
- Estadio 0: Tumor intramucoso o que invade submucosa hasta SM 1 (<500μ).
- Tumor bien o moderadamente diferenciados.

Técnicas: resección mucosa endoscópica (**RME**) y disección submucosa endoscópica (**DSE**), (*ver capítulo correspondiente*).

- RME:
 - Indicaciones: lesiones bien diferenciadas, intramucosas (T1a), <20 mm, no ulceradas (*ver tabla V*).
 - Menor complejidad técnica.
 - Baja tasa de complicaciones (≤1%).
 - Cuando se realiza piecemeal, la recurrencia es de 3.5 a 36%.
- DSE:
 - Indicaciones: lesiones bien diferenciadas, con invasión de SM 1, lesiones ≥20 mm (*ver tabla V*).
 - Mayor complejidad técnica, se requiere una curva de aprendizaje.
 - Mayor % de complicaciones.
 - Hemorragia tardía: 7%.
 - Perforación: 4%.
 - Resección en bloque de la lesión, disminuyendo la tasa de recurrencia.

Tabla V - Tratamiento endoscópico

T	Mucosa (Tis y T1a)				Submucosa (T1b)	
CGT	No ulcerado		Ulcerado		SM1	>SM1(> 500µm)
Tamaño (mm)	<20	≥20	<30	≥30	<30	≥30
Diferenciado	RME	DSE	DSE	Cx	DSE	Cx
Indiferenciado	Considerar Cx	Cx	Cx	Cx	Cx	Cx

Adaptado de: Ang T, Khor C, Gotoda T. Singapore Med J 2010.

Evaluación del tratamiento endoscópico:

- **Completo:** cuando los márgenes laterales y en profundidad están libres de células atípicas sin invasión linfática ni vascular (R0).
- **Incompleto:** las células malignas invaden los bordes o ≥SM 2 (R1 o R2).
- **No evaluable:** cuando el borde de la muestra esta quemado por el uso del asa diatérmica o cuando se resecó en múltiples fragmentos.
- La SV a 5 años es similar a la cirugía en CGT.

Si la resección es completa se debe hacer seguimiento, si es incompleta se debe indicar tratamiento quirúrgico.

Tratamiento quirúrgico

El objetivo es la resección completa de la enfermedad y GLR más reconstrucción digestiva, con un máximo de seguridad y un mínimo de complicaciones y/o secuelas.

Los principios del tratamiento quirúrgico incluyen:

- Resección completa (R0).
- Márgenes de seguridad (MS) ≥5 cm.
- Linfadenectomía regional (≥15 ganglios removidos y examinados).

Criterios de reseabilidad:

- Cáncer gástrico potencialmente resecable (estadios I a III): la cirugía es el tratamiento primario y la única opción curativa.
- Cáncer gástrico irresecable:
 - Metástasis a distancia (estadio IV: incluye confirmación histológica de N 3 y 4).
 - Evidencia de carcinomatosis peritoneal.
 - Compromiso de grandes vasos.

Tipo de cirugía: depende de la ubicación del tumor

- Gastrectomía subtotal para tumores de cuerpo y antro.
- Gastrectomía total para tumores de cardias o subcardiales.
- Gastrectomía subtotal (proximal) + esofagectomía parcial o total en tumores de la UGE tipo I.
- Gastrectomía total + esofagectomía parcial en tumores de la UGE tipo II y III (en el tipo III la esofagectomía parcial si se requiere MS).

Linfadenectomía:

- **D0:** inaceptable, cuando la resección de los ganglios pertenecientes al grupo 1 es incompleta.
- **D1:** resección completa del grupo N1.
- **D2:** resección completa del grupo N1 y N2.
- **D3:** resección de los grupos N1, N2, N3 y N4.

Abordaje:

- Laparoscópico.
- Convencional.

Radio - Quimioterapia

Neoadyuvancia

- RT-QT con o sin QT de mantenimiento.
- Objetivos:
 - Disminuir del volumen del tumor.
 - Disminuir el estadio de la enfermedad.

- Indicación:
 - T $\geq$ 2 o N+ en tumores localizados en UGE o cardias.
 - Pacientes con PS $\leq$ 2 sin contraindicaciones.

Adyuvancia

- Indicada:
 - T2 con alto riesgo.
 - Estadío T3, T4 o N+.
 - Resecciones R1 y R2.
 - Pacientes con PS $\leq$ 2 sin contraindicaciones.
- QT: 5-Fluorouracilo (5-FU) + Leucovorina (LV), según el esquema de Macdonald.
- RT:
 - 45 Gy (1,80 cGy por 5 días) durante 5 semanas.
 - Sobre lecho de la gastrectomía y áreas ganglionares regionales.
 - Evitar daño a órganos vecinos (técnicas tridimensionales basadas en las imágenes pre y postoperatorias).

Tratamiento y cuidado paliativo de los síntomas

- **Soporte psicológico**
- **QT paliativa**
 - La terapia combinada tiene mejores resultados que la mono QT.
 - Los esquemas están basados en 5-FU o capecitabina, cisplatino y antraciclinas.
 - Nuevos fármacos: irinotecan, oxaliplatino y docetaxel.
 - La elección de la pauta de quimioterapia se basa en PS, edad y comorbilidades.
- **RT paliativa:** manejo del dolor, obstrucción y sangrado.
- **Tratamiento endoscópico:** colocación de prótesis enterales, hemostasia.
- **Cirugía paliativa:** reservada para complicaciones tumorales que no pueden ser manejadas en forma conservadora.
 - Indicaciones:
 - Hemorragia.
 - Vómitos:
 - Estenosis pilórica (bypass quirúrgico cuando no es posible la colocación de prótesis enteral).
 - Linitis plástica.
 - Metástasis peritoneales y retroperitoneales.

Tratamiento según síntomas

- **Dolor:** tratamiento médico y/o RT paliativa.
- **Nutrición:** alimentación enteral por vía oral, sonda nasointestinal o yeyunostomía.
- **Obstrucción:** prótesis, RT paliativa, cirugía paliativa.
- **Sangrado digestivo:** terapia hemostática endoscópica, RT paliativa, cirugía paliativa.

Tratamiento según estadio

Estadio 0 y Ia (Ib SM1):

- Tratamiento endoscópico (en centros de experiencia).
- Gastrectomía total o subtotal (según localización) con linfadenectomía regional (SV a 5 años 94-97%).

Estadio Ib, II y III:

- Gastrectomía total o subtotal (según localización) con linfadenectomía regional D2 en centros de experiencia, con esplenectomía y pancreatomectomía solo si hay invasión, ya que aumenta morbilidad y no mejora SV.
- Adyuvancia: T $\geq$ 2 o N+ en tumores localizados en UGE o cardias.

Estadio IV (M1), pacientes irresecables y/o inoperables:

- Cuidado y tratamiento paliativo de los síntomas.

Manejo y Tratamiento post- quirúrgico

Tabla VI

		Sin NA	Con NA
R0	Tis o T1 N0	Observar	
	T2 N0	Observar Evaluar RT + QT A en pacientes de alto riesgo	Observar Evaluar QT A
	T3,T4 o N (+)	RT + QT A	QT A
R1		RT + QT A	RT + QT A
R2		RT + QT A Cuidados paliativos	RT + QT A Cuidados paliativos
M1		Cuidados paliativos	

Seguimiento

El seguimiento se realiza mediante la clínica, MT, examen de laboratorio, TC y VEDA (ver tabla).

Post tratamiento endoscópico

- R0 (completo).
 - VEDA con biopsias: al 1°, 3° y 6° mes del tratamiento endoscópico, luego si continúa negativo para atipia, cada 1 año por tiempo indefinido para screening de tumores metacrónicos.
 - Resto del seguimiento ídem a post quirúrgico (ver tabla VI).
- R1 o R2 (incompleto).

Post tratamiento quirúrgico

Tabla VII - Seguimiento

	Clínico*	MT	Laboratorio	TC**	VEDA
1° año	C / 4m.	C / 4m.	C / 4m.	C / año	
2° año	C / 6m.	C / 6m.	C / 6m.	C / año	
3° año	C / 6m.	C / 6m.	C / 6m.	C / año	
≥4° año	C / año	C / año	C / año		
Sospecha de recidiva	x	X	X	x	x

*Se evalúa aparición de dolor, disfagia, estado nutricional, síntomas de alarma, relacionados con recidiva o como complicación del tratamiento

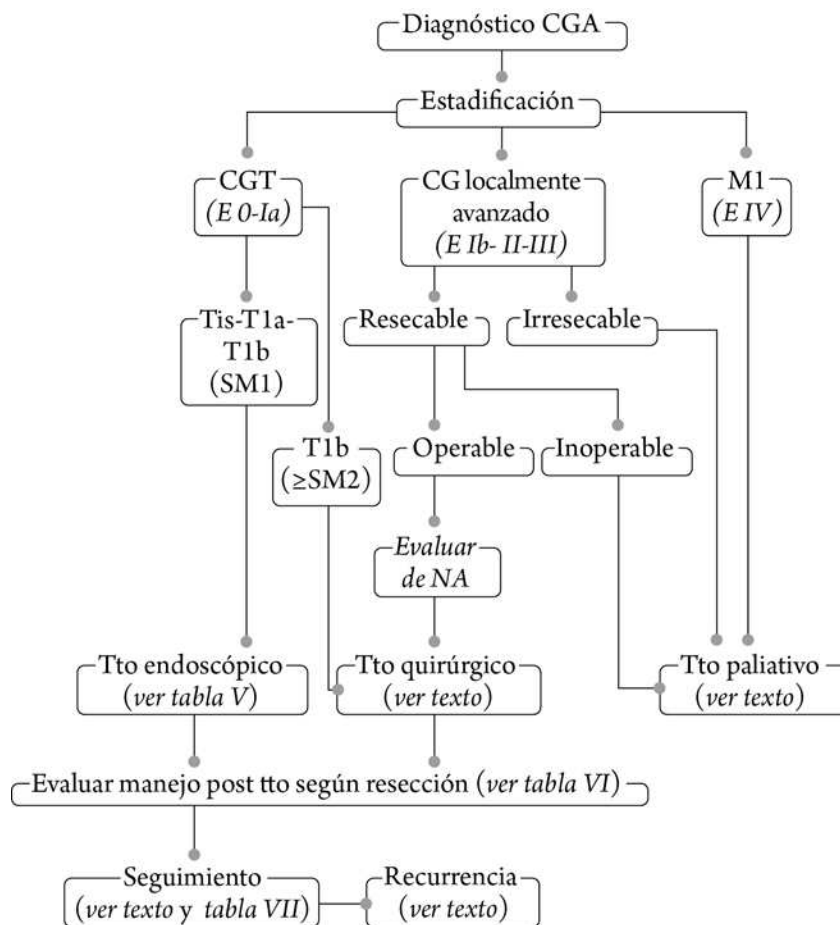
**TC de tórax y abdomen con contraste oral y EV

- En pacientes con gastrectomía total o parcial y anemia macrocítica por déficit de vitamina B 12 se le indica una dosis mensual de 1 mg intramuscular

Recurrencia

- Locorregional.
 - Resecable y paciente operable: cirugía o paliativo.
 - Irresecable o paciente inoperable: paliativo.
- M1: paliativo.

Algoritmo de manejo de CGA



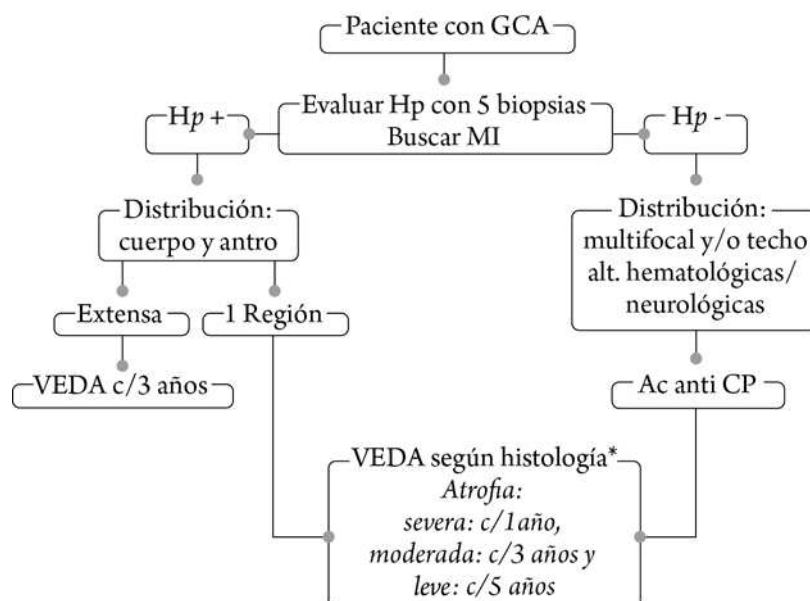
Lesiones pre neoplásicas

Gastritis crónica atrófica (GCA)

La GCA es una condición caracterizada por la pérdida de estructuras glandulares las que son reemplazadas por:

- Tejido conectivo (Atrofia Gástrica pura).
- Estructuras glandulares inapropiadas para su localización (MI).
Esta definición supone que la presencia de MI es un signo de GCA.
- Es el inicio de la secuencia hacia la vía de transformación maligna.
- Se la considera una condición pre maligna.
- Tiene un RR de ACG 5% (IC95% 3,-8,3%).
- Se asocia a AC subtipo Intestinal, tumor carcinoide tipo I, carcinoma escamoso esofágico y AC de la UEG.
- FR: <45 años, anemia perniciosa, Hp.
- Endoscopia: pliegues disminuidos o ausentes y vasos por transparencia.
- Se recomienda: biopsias, erradicar *H. pylori* y vigilancia.

Algoritmo de manejo de GCA



Adaptado de: MAPS. ESGE endoscopy 2012

*algunos autores proponen no vigilancia

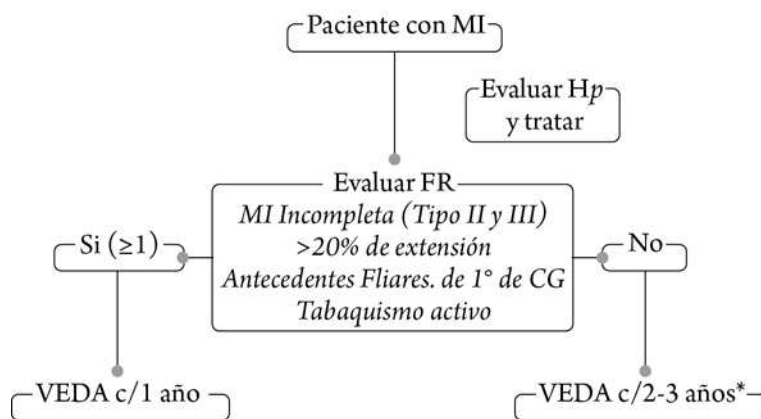
Metaplasia intestinal (MI)

- Se define como el reemplazo de la superficie foveolar y el epitelio glandular (de glándulas oxínticas o mucosas) por epitelio de tipo intestinal.
- RR para ACG 6.5% (IC 95%: 2,6-16,1%). Se asocia ACG subtipo intestinal.
- Endoscopia: se puede presentar de distintas formas, como parches de mucosas blanco grisáceas, eritematosa, rugosas, vellosa, etc. Los métodos de cromoendoscopia por tinción y/o digital incrementan su detección. Se localiza en incisura (40%), antro (35%) y curva menor de cuerpo (33%).
- Se recomienda: biopsia, erradicación de *H. pylori* y vigilancia.
- Por histología se diferencian 3 tipos (ver tabla VIII).
- Seguimiento con VEDA cada 1-3 según factores de riesgo.

Tabla VIII - Tipos de MI

Histología (H y E + PAS)	Tipo I (entérica)	Tipo II (enterocolónica)	Tipo III (colónica)
	Completa	Incompleta	incompleta
C. caliciformes	+	++	++
C. absortivas	+	-	-
Sialomucinas	+	+	-
Sulfomucinas	-	-	+

Algoritmo de manejo de MI



Adaptado de: MAPS. ESGE endoscopy 2012, Zullo A, et al. *World J Gastrointest Oncol.* 2012 Mar 15;4(3):30-6., Correa P, et al. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar;105(3):493-8.

*algunos autores proponen no vigilancia.

Pólipos gástricos (ver capítulo correspondiente)

- Pólipos Adenomatosos.

- Resección completa, control en 1 año, si es normal repetir VEDA cada 3 o 5 años.

En casos asociados a PAF, realizar VEDA anual con biopsias diagnósticas de pólipos de glándulas fúndicas y detección de displasia, los antrales generalmente son adenomas y deben ser resecados.

Displasia

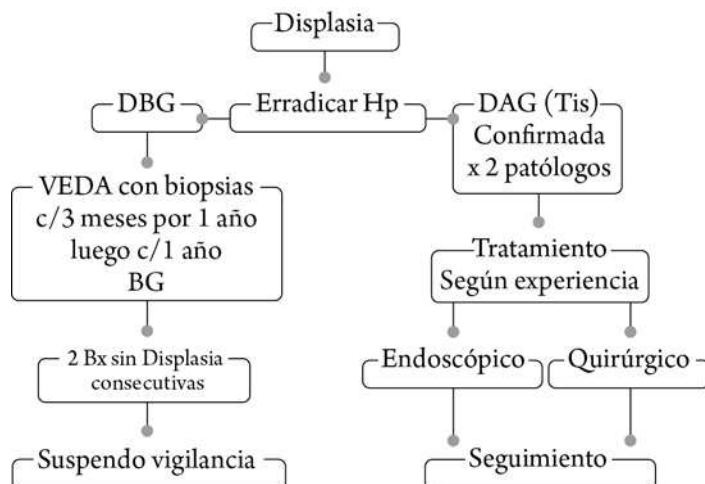
- DAG (carcinoma *in situ*)

- Erradicar *H. pylori*.
- Confirmar diagnóstico con 2 patólogos expertos.
- Indicar tratamiento endoscópico o cirugía por existir alta probabilidad de presentar carcinoma metacrónico invasor.

- DBG

- Erradicación de *H. pylori*.
- VEDA + biopsias c/ 3 meses el 1er año y luego anual hasta obtener 2 biopsias consecutivas negativas.

Algoritmo de manejo de Displasia



Adaptado de: MAPS. ESGE endoscopy 2012. Lauwers GY, et al. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007 Dec;36(4):813-29.

Post-gastrectomía Parcial

- Erradicación de *H. pylori*.
- Iniciar seguimiento pasados 15-20 años de la cirugía. VEDA + Biopsias de la anastomosis y del remanente gástrico cada 1-2 años.

Bibliografía

1. IARC/WHO. Globocan 2008
2. Shah MA, Kelsen DP. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:437-47.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12: 354-62.
4. Jemal A, Siegel R. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2010; 60: 277-300.
5. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992 Dec 15;52(24):6735-40.
6. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003 Dec;58(6 Suppl):S3-43.
7. El Abiad R, Gerke H. Gastric cancer: endoscopic diagnosis and staging. *Surg Oncol Clin N Am.* 2012 Jan;21(1):1-19.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric cancers.V2.2013
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers.V2.2013
10. Roth B. Cancer gástrico. Pautas en Oncología: Diagnóstico, Tratamiento y seguimiento del cáncer. Instituto de Oncología AH Roffo, año 2010:116-121 *Gastroenterol Clin*
11. Correa P. Gastric cancer: overview. *North Am.* 2013 Jun;42(2):211-7.
12. Kida M, Kobayashi K, Saigenji K, et al. Routine chromoendoscopy for gastrointestinal diseases: indications revised. *Endoscopy.* 2003 Jul;35(7):590-6.
13. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy.* 2006 Aug;38(8):819-24.
14. Emura F, Gralnek I, Baron TH. Improving early detection of gastric cancer: a novel systematic alphanumeric-coded endoscopic approach. *Rev Gastroenterol Peru.* 2013 Jan-Mar;33(1):52-8.
15. Yao K, Takaki Y, Matsui T, et al. Clinical application of magnification endoscopy and narrow-band imaging in the upper gastrointestinal tract: new imaging techniques for detecting and characterizing gastrointestinal neoplasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008 Jul;18(3):415-33
16. Choi J, Kim SG, Im JP, et al. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2011 May;73(5):917-27.
17. Tsuzuki T, Okada H, Kawahara Y, et al. Usefulness and problems of endoscopic ultrasonography in prediction of the depth of tumor invasion in early gastric cancer. *Acta Med Okayama.* 2011 Apr;65(2):105-12.
18. ASGE TECHNOLOGY COMMITTEE. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2008 Jul;68(1):11-8. doi: 10.1016/j.gie.2008.01.037.
19. Choi KS, Jung HY, Choi KD, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2011 May;73(5):942-8.
20. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, et al. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2006 Dec;64(6):877-83.
21. Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World J Gastroenterol.* 2012 Mar 28;18(12):1279-85
22. Leja M, Funka K, Janciauskas D, Putnins V, et al. Interobserver variation in assessment of gastric premalignant lesions: higher agreement for intestinal metaplasia than for atrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jun;25(6):694-9.
23. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012 Jan;44(1):74-94. doi: 10.1055/s-0031-1291491.
24. Quach DT, Le HM, Hiyama T, et al. Relationship between endoscopic and histologic gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Helicobacter.* 2013 Apr;18(2):151-7.
25. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar;105(3):493-8
26. Zullo A, Hassan C, Romiti A, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why *World J Gastrointest Oncol.* 2012 Mar 15;4(3):30-6.
27. Sakitani K, Hirata Y, Watabe H, et al. Gastric cancer risk according to the distribution of intestinal metaplasia and neutrophil infiltration *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Oct;26(10):1570-5.
28. Lim JH, Kim N, Lee HS, et al. Correlation between Endoscopic and Histological Diagnoses of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gut Liver.* 2013 Jan;7(1):41-50
29. 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 Apr;63(4):570-80.
30. Lauwers GY, Srivastava A. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007 Dec;36(4):813-29.

LINFOMAS DEL APARATO DIGESTIVO

Autora: Mariana Erijimovich

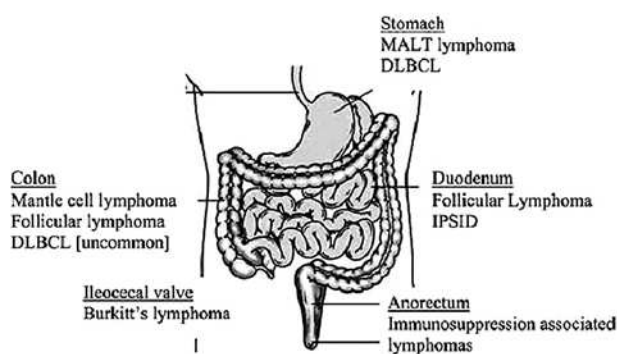
Introducción

Constituyen neoplasias sólidas del sistema linfático

- La mayoría de los linfomas que comprometen el tubo digestivo la constituyen los Linfomas no Hodgkin (LNH); la afectación por Linfoma Hodgkin (LH) es extremadamente infrecuente
- El tracto gastrointestinal es el sitio más afectado por los linfomas extranodales, constituyen entre el 30-50% de los casos, correspondiendo la mayoría a LNH. El sitio predominantemente afectado dentro del tubo digestivo es el estómago (60-75%) seguido por el íleon, ciego, colon y recto
- Histopatológicamente, la mayoría de los linfomas del tubo digestivo, aproximadamente el 90%, son linfomas B. Los linfomas T son menos frecuentes y en general se presentan en pacientes con enfermedad celíaca complicada
- Los linfomas constituyen un 1 a 4% de los tumores malignos del tubo digestivo

Existen muchos subtipos de linfomas. La clasificación actualmente utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (WHO) que agrupa los linfomas basándose en aspectos morfológicos, de inmunofenotipo, genéticos y clínicos.

Figura 1. Tipos de linfomas encontrados en tracto gastrointestinal y su distribución.
(McCulloch P, Karpeh M, Kerr D, et al. *Gastrointestinal Oncology* 2007)



Factores de riesgo

- Infección por *Helicobacter pylori* (HP)
- HIV
- Enfermedad celíaca
- Infección por *Campylobacter jejuni*
- Virus Epstein-Barr (EBV)
- HTLV-1
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Inmunosupresión

Presentación clínica

Se presentan de manera inespecífica con pérdida de peso, síndrome de repercusión general y dolor abdominal.

Síntomas específicos del órgano afectado:

- Esófago: disfagia, odinofagia, dolor de pecho.
- Estómago: dolor epigástrico, dispepsia, náuseas y vómitos.
- Intestino delgado: diarrea.

Los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna) son raros.

De manera menos frecuente, pueden debutar con complicaciones locales asociadas al crecimiento tumoral.

Complicaciones

- Hemorragia
- Obstrucción
- Perforación
- Fístula traqueoesofágica (esófago)
- Intususcepción (intestino delgado)

Diagnóstico

La apariencia del linfoma gastrointestinal en estudios de imágenes es muy variable. Sin embargo, ciertos hallazgos como masas voluminosas, infiltración difusa, compromiso multifocal y linfadenopatías son fuertemente sugestivas de esta patología. El diagnóstico definitivo es siempre histopatológico.

Estudios radiológicos contrastados

Se observan patrones radiológicos inespecíficos pudiendo presentarse como estenosis, masas ulceradas, múltiples nódulos submucosos, patrón símil acalasia o estenosis.

Endoscopia

No existe un patrón endoscópico característico. Puede presentarse como:

1. Patrón nodular
2. Úlceras superficiales o profundas
3. Patrón estenótico

En el caso de ser necesario el estudio del intestino delgado puede recurrirse al uso de cápsula endoscópica o enteroscopia.

Anatomía patológica

Se requiere una cantidad suficiente de tejido obtenido a través de múltiples biopsias endoscópicas o quirúrgicas.

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) no se considera suficiente para el diagnóstico ya que solo permite el análisis de la morfología celular individual y no de la arquitectura del tejido linfoide donde encuentran esas células. El estudio histopatológico debe incluir el análisis del inmunofenotipo por inmunohistoquímica o citometría de flujo.

Estadificación

Existen diferentes clasificaciones utilizadas para los linfomas del tubo digestivo. Además de la clasificación de Ann Arbor, se utiliza el sistema de estadificación de Lugano.

Clasificación de Ann Arbor modificada por Musshoff		Sistema de estadificación de Lugano
EI Afectación de una o más localizaciones gastrointestinales a un lado del diafragma sin infiltración ganglionar.	EII Linfoma limitado a mucosa y submucosa.	EI Tumor confinado al tracto gastrointestinal, único o múltiple no contiguo.
EII Afectación de una o más localizaciones gastrointestinales a un lado del diafragma con infiltración ganglionar independiente del grado de infiltración en profundidad de la pared.	EII1 Afectación de ganglios regionales. EII2 Afectación de ganglios más allá del área regional.	EII Tumor que se extiende al abdomen desde el TGI. EII1 Compromiso de ganglios locales. EII2 Compromiso de serosa y órganos o tejidos adyacentes.
EIII Afectación del tracto gastrointestinal y/o de los ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma.		
EIV Masa linfoide con o sin infiltración de ganglios y afectación difusa de órganos y tejidos extra-gastrointestinales.		Compromiso extranodal diseminado o ganglios supradiafragmáticos.

Metodología de estudio

- Laboratorio completo con hemograma, función hepática y renal, LDH, glucemia, ionograma
- TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y EV
- Biopsia de médula ósea
- Ecoendoscopia (EUS): permite estadificación locorregional y monitoreo de la respuesta al tratamiento. Ha demostrado ser superior a la TC en la evaluación de T y N permitiendo evaluar la invasión en profundidad.
- El anillo de Waldeyer se encuentra afectado frecuentemente en los linfomas del tubo digestivo, por lo tanto está indicada la evaluación de la vía aérea superior.

Linfoma esofágico

Representan menos del 1% de los linfomas gastrointestinales siendo extremadamente raros, con menos de 30 casos reportados en la literatura mundial. Histológicamente la mayoría son LNH tipo difuso de células B. Usualmente la afectación esofágica corresponde a metástasis de nódulos linfáticos cervicales o mediastinales o producto de la extensión de linfomas gástricos.

Su etiología es desconocida, aunque se sugiere que el EBV podría estar implicado en su patogenia. Es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos.

Linfoma gástrico

Los linfomas representan entre el 3-5% de los tumores malignos de estómago.

En cuanto al tipo histológico, la mayoría corresponde a linfoma MALT tipo B (50%) y Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

Linfoma MALT gástrico

Es el LNH extranodal más frecuente. Deriva de las células B de la zona marginal asociado en la gran mayoría de los casos (80-90%) a la infección por HP, generalmente CagA (+). Se origina en tejido linfoide adquirido por un estímulo crónico secundario a infecciones o enfermedades autoinmunes. Posee alteraciones genéticas, de las cuales la traslocación (11;18) es la más frecuente, que además se asocia a mayor refractariedad al tratamiento.

El linfoma MALT es un linfoma de bajo grado con comportamiento indolente. Sin embargo, un porcentaje bajo de pacientes pueden transformarse a linfomas de alto grado (LDCGB).

Tratamiento

El linfoma MALT es de buen pronóstico, el 80% está localizado al momento del diagnóstico. Su tratamiento se basa fundamentalmente en la erradicación de del HP mediante tratamiento antibiótico y con IBP por 14 días. La erradicación de HP usualmente lleva a la remisión completa del linfoma MALT gástrico estadio I con un excelente pronóstico a largo plazo. Para este tipo de linfomas no es necesario el uso adicional de QMT.

La erradicación puede recomendarse también en pacientes con linfoma MALT estadio II, incluso si son HP negativo.

Si bien el tiempo de tratamiento es discutido, diferentes metaanálisis muestran mejores resultados cuando se emplea un tratamiento de 14 días versus uno de 7 días.

Debe evaluarse la remisión y la erradicación del HP con una VEDA 3-6 meses después de completar el tratamiento antibiótico.

El seguimiento está determinado por la respuesta al tratamiento:

- Respuesta Completa: VEDA cada 6 meses por 2 años
- Respuesta Parcial: control cada 3 meses, si en 6 meses no hay respuesta completa realizar tratamiento alternativo
- Sin respuesta: control en 3 meses si aún no hay respuesta, realizar tratamiento alternativo

La radioterapia está indicada para MALT localizados en estadios IE, IIE (T1-4, N0-1) que no respondieron al tratamiento de erradicación. También está propuesto como tratamiento de 1º línea en linfomas HP (-).

El uso de quimioterapia e inmunoterapia está indicado como tratamiento de 1º línea en pacientes con *enfermedad avanzada con una tasa de remisión completa del 75%*, pero con recaídas en casi el 30% de los casos.

Los agentes más utilizados son: Ciclofosfamida, Clorambucilo y Rituximab (Ac anti-CD 20) solos o combinados (R-CHOP, R-CVP, R-Clorambucilo).

Linfoma difuso de células B grandes

Es la forma histológica más agresiva, siendo el estómago el lugar de afectación clásico (de novo o por transformación de un MALT), aunque puede encontrarse en intestino delgado, válvula ileocecal.

El pronóstico se basa en 5 factores: edad, performance status, N° de sitios extranodales involucrados, estadio y valor de LDH (Índice Pronóstico Internacional-IPI).

Para enfermedad avanzada el tratamiento con CHOP-R ha demostrado mejorar la sobrevida en comparación al CHOP solo.

La combinación de QMT/RT ha demostrado mejor sobrevida global comparado a QMT sola, más aun si se asocia con rituximab.

La cirugía se reserva en la actualidad para complicaciones agudas como hemorragia o perforación.

Linfoma de intestino delgado

Raros, representan menos del 2% de todos los tumores malignos gastrointestinales y el 15-20% de las neoplasias del intestino delgado.

El ileon es el lugar más afectado (60-65%), seguido del yeyuno (20-25%) y el duodeno (6-8%). Un 20% pueden ser multicéntricos.

Histológicamente pueden ser del tipo MALT (más frecuentes en íleon distal), DLBCL, células del manto, foliculares. Existe un subtipo de linfoma MALT producido por infección por *C. jejuni*, que generalmente afecta niños o adultos jóvenes y que puede manifestarse como un síndrome malabsortivo.

El linfoma T de intestino delgado se presenta generalmente asociado a enteropatía, la mayoría de ellos por una enfermedad celíaca complicada (para más detalle ver capítulo “Enfermedad Celíaca”). Es una entidad infrecuente, con mayor prevalencia en hombres, y con mal pronóstico dada la evolución agresiva y la escasa respuesta al tratamiento.

Linfoma colorrectal

Representa el 6-12% de todos los linfomas gastrointestinales. La mayoría son secundarios, el linfoma colorrectal primario es extremadamente raro, representa solo el 0,2% de todos los tumores malignos de la región. Los sitios más afectados son ciego, colon ascendente y recto.

El linfoma de células del Manto suele presentarse como un subtipo agresivo, poco común, con tasas de sobrevida bajas, y una sobrevida media de 3 años. Puede presentarse con un patrón de poliposis colónica. Los regímenes de tratamiento incluyen esquemas intensivos: R-HyperCVAD, R-CHOP.

El linfoma de células T se presenta con compromiso difuso o focal con ulceraciones mucosas extensas similares a las observadas en enfermedades granulomatosas como tuberculosis o enfermedad de Crohn, constituyendo un importante diagnóstico diferencial.

Linfomas asociados a inmunosupresión

Representan un alto porcentaje de formas extraganglionares, siendo los más frecuentes los observados en pacientes con SIDA y en pacientes trasplantados de órganos sólidos:

- En pacientes con HIV/SIDA:
 - Es la segunda neoplasia en frecuencia (después del Sarcoma de Kaposi)
 - Por lo general son agresivos, de estirpe B, y es frecuente el tipo difuso de células pequeñas no hendidas (tipo Burkitt)
 - En la localización intestinal suelen ser de tipo inmunoblástico de células grandes
 - El 90% se encuentra en estadio IV al diagnóstico
 - Tienen más prevalencia de linfomas de colon y recto respecto a la población general
- Trasplante de órganos sólidos:
 - Linfomas agresivos
 - Alta frecuencia de formas extranodales
 - Directamente relacionados con la inmunodepresión, mayor frecuencia cuanto más intensa sea ésta (trasplante intestinal y de órganos torácicos)

Tratamiento

El tratamiento debe realizarse de manera conjunta con un hematólogo. La elección del tratamiento depende de varios factores, entre ellos el estadio del linfoma. Las distintas modalidades se utilizarán por sí solas o combinadas. Existen diferentes esquemas quimioterápicos, dependiendo del tipo del linfoma a tratar. La radioterapia en general es complementaria a la quimioterapia. Los anticuerpos monoclonales se fijan selectivamente a la célula tumoral, actuando sobre el linfoma con escasa toxicidad para las células normales. El rituximab (anti-CD20) es el anticuerpo monoclonal más utilizado para el tratamiento de los linfomas, habitualmente en combinación con la quimioterapia. El abordaje quirúrgico está indicado cuando el linfoma debuta con complicaciones o en el caso de que se requiera resección de un segmento afectado del intestino delgado.

Bibliografía

1. Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M. et al. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular feature, *J Gastrointest Oncol* 2012; 3(3):209-225
2. Sagaert X, Tousseyn T, Yantiss RK. Gastrointestinal B-cell lymphomas: From understanding B-cell physiology to classification and molecular pathology, *World J Gastrointest Oncol*, 2012; 4(12): 238-249
3. Mariño A. Linfomas Gastrointestinales de Immunofenotipo B asociados a Enfermedad celíaca, *Helicobacter pylori* y Virus de Epstein Barr. Aspectos clínicopatológicos y análisis inmunomolecular, *Arch Med Interna* 2011; XXXIII(1):01-05.
4. Ghai S, Pattison J, Ghai S et al. Primary Gastrointestinal Lymphoma: Spectrum of Imaging Findings with Pathologic Correlation, *Radiographics*, 2007; 27 (5): S7-72.
5. Schottenfeld D, Beebe - Dimmer JL, Vignean FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine, *Ann Epidemiol* 2009; 19: S8-69.
6. Gollub M. Imaging of gastrointestinal lymphoma, *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 287-312.
7. Massardo VT., Canessa GJ, Joki MMJ, et T. Role of 18 Fluorine-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography in the management of lymphomas *Rev Méd Chile* 2006; 134: 910-919.
8. McCulloch P, Karpeh M, Kerr D, et al. Gastrointestinal Oncology. *Informa Healthcare* 2007.

ENFERMEDAD CELÍACA

Autores: Sebastián A.Carrica, Regina Ligorria

Definición

Enfermedad crónica autoinmune de intestino delgado, desencadenada por la exposición al gluten de la dieta (proteína esencial del trigo, cebada y centeno) en individuos genéticamente predispuestos.

Se caracteriza por:

1. Predisposición genética: HLA DQ2/DQ8
2. Factor exógeno desencadenante: gluten
3. Presencia de autoantígenos: tTG

Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad celiaca (EC) muestra una variación geográfica muy marcada, siendo significativamente mayor en Europa occidental. La prevalencia actual es 1%. Un estudio de screening poblacional en nuestro país describe una prevalencia global de 1:147 habitantes (con una relación mujer: varón de 2:1). La EC subclínica es siete veces más frecuente que la EC sintomática (síntomas intestinales y/o extraintestinales).

Diagnóstico

Clínico

El diagnóstico en la población adulta es ahora más frecuente, con una edad promedio de presentación alrededor de los 45 años. Hasta un 25% de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 60 años. Los síntomas gastrointestinales (GI) clásicos incluyen diarrea crónica orgánica, esteatorrea, dolor abdominal crónico recurrente, distensión abdominal, pérdida de peso y en niños retraso pondoestatural. El dolor abdominal es infrecuente en la EC no complicada; si se presenta puede sugerir una complicación como intususcepción, yeyunitis ulcerativa o linfoma intestinal.

Las manifestaciones extraintestinales (MEI) se relacionan con deficiencias de macro/micronutrientes (como vitaminas y minerales) y mecanismos de autoinmunidad.

- **Hematológicos:** anemia (déficit de Fe²⁺, ácido fólico y vitB12).
- **Cutáneos:** dermatitis herpetiforme.
- **Mucosas:** Hipoplasia del esmalte dental, estomatitis aftosa.
- **Óseos:** osteopenia, osteoporosis.
- **Neurológicas:** polineuropatía periférica, ataxia cerebelosa, epilepsia.
- **Hepáticas:** hipertransaminasemia.
- **Endocrinológicas:** retraso en la pubertad, abortos recurrentes, infertilidad.

Formas de presentación clínica

1. Sintomática:

- a. **Clásica:** signos y síntomas que denotan malabsorción (diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y retraso del crecimiento), anticuerpos (+), biopsia diagnóstica.
 - b. **No Clásica:** Manifestaciones intestinales no malabsortivas o MEI. Biopsia de ID anormal y existe algún o algunos anticuerpos (+).
- 2. Subclínica:** ausencia de signos o síntomas suficientes para motivar el estudio serológico o endoscópico. Biopsia anormal y anticuerpos positivos. Se detecta en estudios de screening poblacional (dadores de sangre, ingreso escolar, estudios serológicos prenupciales) o serología en grupos de alto riesgo.
- 3. Potencial:** Individuos asintomáticos con atTG e histología normal. Algunos, pero no todos desarrollan lesiones epiteliales y por ello se la define como potencial. LIEs aumentados, especialmente los TCRγδ+ y la TG puede ser detectada in-situ. Es la forma de presentación en pacientes con diagnóstico de EC en la infancia, que abandonaron la DLG y no presentaron recaída clínica.

Términos científicos que no se recomienda utilizar en la actualidad: EC típica o atípica, EC silente, EC asintomática.

Presentación	GI	MEI	Anticuerpos	Biopsia
Clásica	+	+	+	+/-
No Clásica	-	+	+	+
Subclínica	-	-	+	+
Potencial	-	-	+/-	+/-

Serológico

Se disponen de los siguientes marcadores serológicos (autoanticuerpos):

- Anticuerpos anti-Gliadina (AGA) IgA e IgG
- Anticuerpos anti-Endomisio (EMA) IgA e IgG
- Anticuerpos anti-Transglutaminasa tisular (a-tTG)
- Anticuerpos anti-péptidos de Gliadina deaminada (AGA II o DGP) IgA e IgG

Las pruebas serológicas se utilizan para evaluar a los pacientes con sospecha de EC, monitorear la adherencia a la dieta y realizar screening en grupos de riesgo. Se sugiere realizar la determinación de IgA total debido su alta frecuencia en la población con EC (2% vs 0,2%).

Un enfoque costo-efectivo podría ser la solicitud de: a) a-tTG IgA, IgA total y anti-DGP en la primer consulta o 2) a-tTG IgA e IgA total y agregar otro método serológico según resultados o 3) DGP/a-tTG Screen, nuevo test que incluye IgA e IgG DGP/IgA e IgG a-tTG.

En el manejo inicial resulta útil dividir en 2 grandes grupos:

- Alto riesgo: síntomas clásicos, anemia ferropénica o síntomas menores/deficiencias nutricionales consistentes con EC, y antecedentes familiares de EC.
- Bajo riesgo: síntomas no relacionados a EC, ausencia de antecedentes familiares o factores de riesgo.

Los anticuerpos tienen alta sensibilidad, especificidad y VPN, esto último induciría a pensar que una prueba negativa permitiría excluir EC, aunque los protocolos actuales incluyen BID en la evaluación inicial de los pacientes con alta sospecha.

Pruebas Genéticas

La presencia HLA-DQ2/DQ8 indica que existe una predisposición genética a padecer la enfermedad y podría tener su utilidad en casos en donde se constata atrofia vellositaria (AV) y autoanticuerpos negativos. Por otro lado, el estudio genético tiene un alto VPN (99%), pero un bajo VPP. Esto último se refleja en que 30% de la población sana presenta dicha positividad.

Por lo que sólo está indicado su testeo con la necesidad de descartar la presencia de EC.

Endoscópico

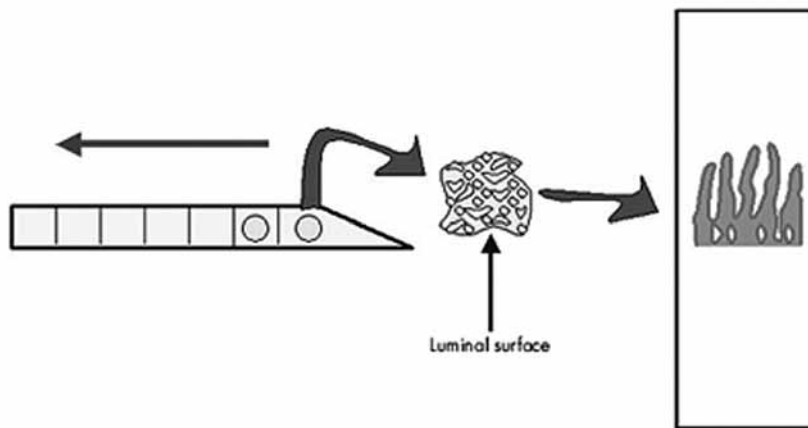
Cuando están presentes, los siguientes signos tienen alta sensibilidad y especificidad diagnóstica para atrofia vellositaria (AV):

1. Pliegues festoneados o "signo del peinado" (E100%, S6-44%).
2. Patrón en mosaico (E100%, S12%).
3. Patrón nodular (E95%, S6%).
4. Disminución del número y altura de los pliegues (E83%, S88%).
5. Vasos por transparencia (E100%, S5%).

Una apariencia endoscópica normal no descarta la necesidad de tomar biopsias cuando el estudio se está realizando por sospecha de EC o investigación de grupos de alto riesgo.

La Técnica Endoscópica de Inmersión bajo agua (A nivel de 2da porción duodenal aspirar contenido de aire e instilar cerca de 90 ml de agua asociado o no a antiespasmódicos) permitiría reducir el número de biopsias para diagnóstico de EC, especialmente en pacientes de alto riesgo.

Se recomiendan realizar 6 biopsias endoscópicas: 4 de la segunda porción duodenal (4 cuadrantes) y 2 de bulbo duodenal (preferiblemente hora 9 y 12), debido a la naturaleza parcheada de la EC. Las muestras obtenidas deben ser correctamente orientadas (ver gráfico) y conservadas en formol.



Orientación de muestras duodenales (adaptado de J Clin Pathol. 2006 Nov;59(11):1133-50)

Histológico

Clasificación de Marsh

Grados de Marsh						
	0	I	II	IIIa	IIIb	IIIc
LIEs	<30	≥30	≥30	≥30	≥30	≥30
Cripta	normal	normal	hipertrófica	hipertrófica	hipertrófica	hipertrófica
Vellosidades	normal	normal	normal	atrofia leve	atrofia marcada	ausente

Causas de Atrofia Vellositaria no Celiaca

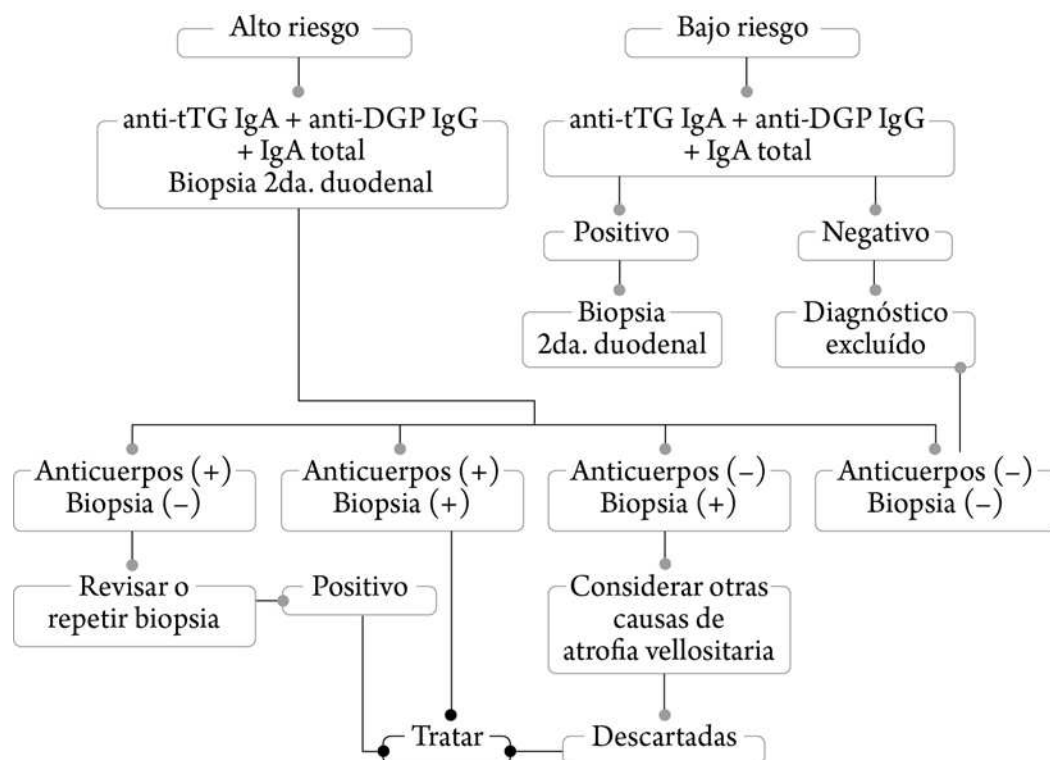
Atrofia Vellositaria No Celiaca	
• Giardiasis • Esprue colágeno • Inmunodeficiencia común - variable • Enteropatía autoinmune • Enteritis por radiación • Enfermedad de Whipple • Tuberculosis • Esprue tropical	• Enfermedad de Crohn • Gastroenteritis eosinofílica • Enteropatía por VIH • Linfoma intestinal • Síndrome de Zollinger - Ellison • Intolerancia alimenticia distinta al gluten (leche, nueces, soya, mariscos)

Radiológico

El tránsito de intestino delgado (TID), tomografía de abdomen y endocápsula, generalmente son innecesarios. Sólo se indican cuando se sospecha una complicación, como enfermedad celíaca refractaria, LTAE, yeyunoileítis ulcerativa.

En los pacientes que están cumpliendo DLG seguir el siguiente procedimiento:

1. Serología y biopsia. Tipificación HLA puede ser útil.
2. Iniciar ingesta de gluten en cantidades muy pequeñas, ir aumentando cada 3 días, si no aparecen síntomas. Llegar hasta 10 g de gluten al día, cantidad suficiente como para inducir deterioro histológico. Continuar por 6-8 semanas.
3. Repetir serología y biopsia.
4. Si los estudios son negativos continuar dieta con gluten, con monitoreo clínico, por 6 meses y luego volver a estudiar.

Algoritmo Diagnóstico**Tratamiento**

Los objetivos del tratamiento son:

- Resolver los síntomas y signos relacionados a enteropatía.
- Corregir los déficit nutricionales derivados de la malabsorción.
- Evitar el desarrollo de complicaciones.

Medidas Dietéticas y Educativas

- 1) Indicar dieta libre de gluten (DLG), es decir, libre de trigo, cebada y centeno.
 - a. La avena pareciera ser segura para la mayoría de los pacientes, pero su inclusión se ve limitada en la práctica, por la contaminación potencial con gluten durante su procesamiento.
- 2) Indicar citrato de calcio 1500 mg/día y vitamina D 400 UI día.
- 3) Al inicio puede ser necesario evitar leche y derivados (deficiencia de lactasas adquirida).
- 4) Educación y Reaseguro.
 - a. Nueva cita pautada para reforzar medidas iniciales dietéticas y de seguimiento
 - b. En cada oportunidad valorar ingesta inadvertida y transgresiones voluntarias
- 5) Derivación y seguimiento por Nutricionista.
- 6) Establecer contacto con grupos de apoyo para celíacos:
 - a. Asociación Celiaca Argentina (ACA)
 - b. Asistencia al Celiaco de la Argentina (ACELA)

Seguimiento**a) Respuesta a la Dieta Libre Gluten**

- **Clínica:** el 70% mejora en 2 semanas.
- **Serológica:** los anticuerpos se negativizan entre los 6 a 12 meses de comenzada la DLG. Serían recomendables: IgA anti-tTG e IgG anti-DGP o DGP/tTG Screen, inicialmente cada 6 meses hasta su negativización, luego de forma anual.
- **Histológica:** la velocidad y grado de mejoría es impredecible y siempre tarda más que la clínica, en algunos casos puede tardar 1 a 2 años. No es necesario el control de la respuesta mucosa.

b) Eventualidades ante persistencia o recurrencia de los síntomas

- Ingesta advertida o inadvertida de gluten (50%).
 - **Conducta sugerida:** elaborar una lista de alimentos y medicamentos ingeridos durante una semana, anotando tipo, marca, hora y día.
- Diagnóstico equivoco o enfermedades relacionadas: síndrome de intestino irritable (SII), insuficiencia pancreática, déficit de lactasa, colitis microscópica, sobrecrecimiento bacteriano (SCB), parasitosis, enfermedad inflamatoria intestinal.
 - **Conducta sugerida:**
 - Coproparasitológico, si está disponible hacer ELISA en materia fecal para búsqueda de antígeno de Giardia.
 - Radiografía de abdomen de pie.
 - VCC con biopsias al azar de 3 segmentos.
 - HLA DQ2 y DQ8.
- Desarrollo de complicaciones: Esprue refractario, Esprue colágeno, Linfoma, Yeyunoileítis ulcerativa.
 - **Conducta sugerida:**
 - Métodos No invasivos:
 - a) TID con enterocclisis.
 - b) Enteroscopia por Push.
 - c) Enterotomografía o Entero-RMN.
 - d) Videoendocapsula.(VEC)
 - Métodos Invasivos
 - a) Laparoscopia exploradora con biopsias.
 - b) Eventual laparotomía.
- Enfermedad Celiaca Refractaria
 - **Conducta sugerida:** VEDA con biopsias de 2da porción y métodos inmunohistoquímicos.

Complicaciones

EC Refractaria

Se define como la persistencia o recurrencia de síntomas de malabsorción y atrofia vellositaria a pesar de la estricta adherencia a la DLG por lo menos 6-12 meses en ausencia de otras causas de EC no respondedora o complicaciones. Afecta a 1% de la EC. Presentan anticuerpos negativos 50% de los casos.

El diagnóstico se establece con biopsia duodenal y realización de estudios de Inmunohistoquímica (IH) o citometría de flujo (CF) y PCR. Permite diferenciar 2 grupos:

- EC refractaria (ECR) Tipo I: LIEs normales (CD3+ y CD8+). Generalmente responde bien al tratamiento con esteroides.
- EC refractaria Tipo II (ECR): LIEs aberrantes (CD3- y/o CD8- >50% por IH o >20-25% por CF) y reordenamiento clonal de cadenas γ/δ de TCR. El 50% evoluciona a Linfoma, la mortalidad oscila en 40-59% a 5 años.

En su tratamiento se describe budesonida 9 mg/día, prednisona 0,5-1 mg/Kg/día o la asociación prednisona + AZA (2 mg/Kg/día) por 1 a 2 años. Podría ser necesario la reevaluación por VEDA y VEC. El 75% de los pacientes con ECR tipo II responden clínicamente sin que ello implique el descenso de su potencial linfomagénico. No existe evidencia para recomendar infliximab (IFX) en pacientes refractarios a esteroides.

Enfermedades malignas asociadas a EC

Su sospecha debe mantenerse ante los siguientes signos de alarma: fiebre, sudoración nocturna, prurito, pérdida de peso inexplicada, anorexia, hemorragia digestiva de origen oscuro, dolor abdominal y obstrucción intestinal o el recomienzo de síntomas de malabsorción en un paciente con EC en adherencia a DLG en remisión clínica.

a) Linfoma de Células T asociado a Enteropatía (LTAE)

Es un Linfoma intestinal primario asociado frecuentemente a EC. Puede presentarse como complicación de la EC entre 20 y 40 años después del diagnóstico o como debut de la enfermedad. Afecta intestino delgado (90%), estómago y colon.

Existen 2 tipos:

- Tipo I (80-90%): con mayor asociación con EC y ECR, citomorfología pleomórfica y CD56- (CD3 $\pm$, CD8-, CD4-).

- Tipo II (10%): menor asociación con EC, citología monomórfica, pudiendo ser CD56+ (LT CD3+, CD8+, CD30-).

Manejo:

- Laboratorio general.
- VEDA.
- Videoendoscopia/EnteroTAC o EnteroRMN: afectación frecuente de yeyuno con lesiones ulcerativas múltiples.
- TAC de abdomen y pelvis: ganglios mesentéricos, paraaórticos e ilíacos >1 cm.

Tratamiento: derivación a Hematólogo.

Pronóstico: sobrevida a 1 y 5 años, de 31% y 11%, respectivamente. Existe alto riesgo de perforación intestinal.

b) Adenocarcinoma

Es el segundo cáncer en frecuencia en ID (detrás de carcinoide). El riesgo es 40-80 veces más frecuente en EC. Se asocia a PAF, PJS (Peutz-Jeghers) y Enfermedad de Crohn.

Se localizan en duodeno (56%) y yeyuno (16%) más frecuentemente.

Manejo:

- Laboratorio general.
- VEC/EnteroTAC/EnteroRMN.
- Enteroscopia.

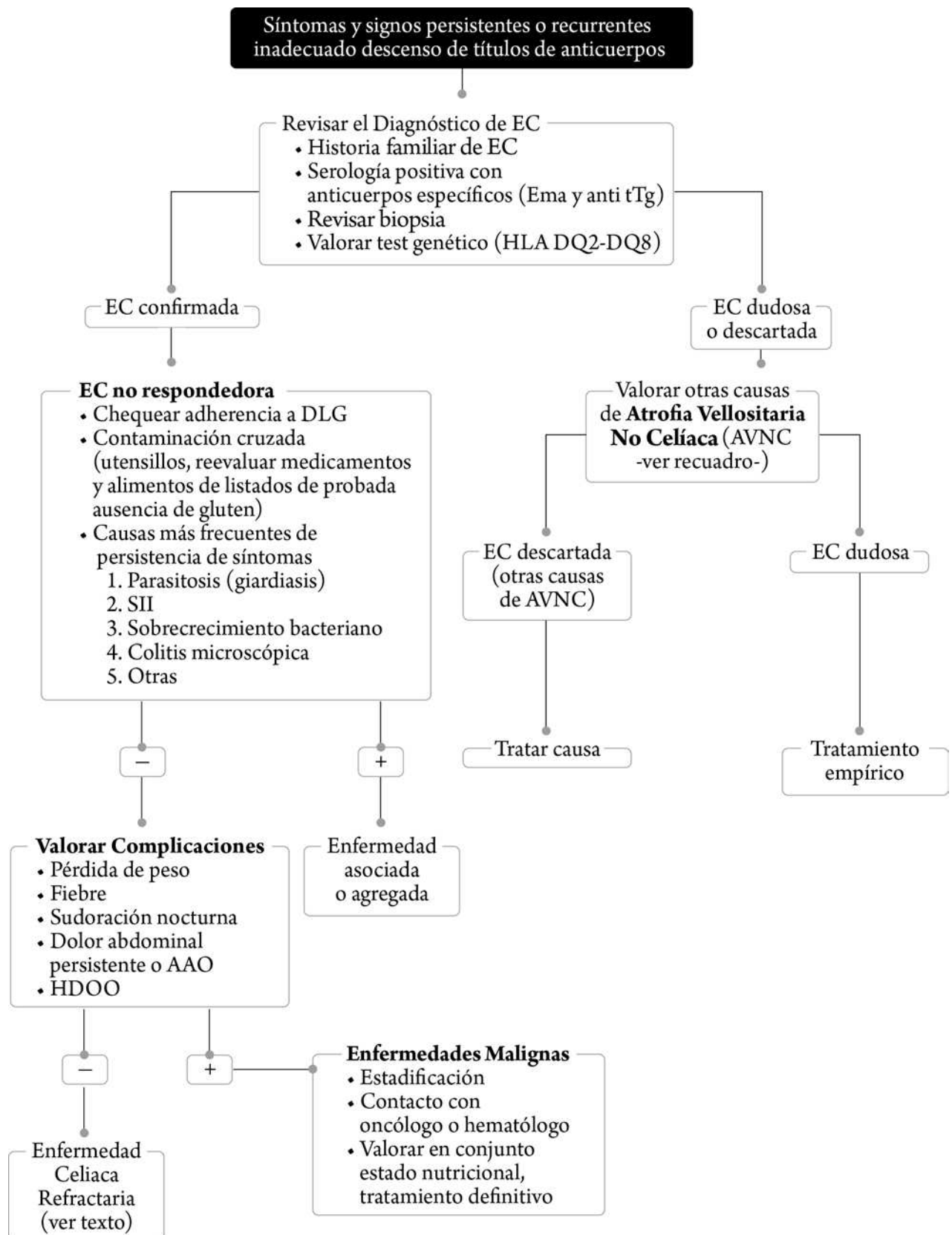
Tratamiento: derivación a Oncólogo, algunas lesiones pueden ser potencialmente resecables (sin afectación nodal).

Yeyunoileítis Ulcerativa

Complicación de la EC caracterizada por ulceración y estenosis del intestino delgado. Debe sospecharse en pacientes con pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea, que no responden a DLG. Pueden presentar ulceraciones, enterorragia, obstrucción y perforación. La resección quirúrgica de los segmentos más afectados es el tratamiento más efectivo, pero la enfermedad difusa requiere glucocorticoides y azatioprina. El linfoma se diagnostica últimamente en una gran proporción de estos pacientes. La sobrevida a 5 años es de 50%.

Esprue Colágeno

Desarrollo de una banda de colágeno subepitelial, mayor a 10 mm. Se puede desarrollar en hasta 36% de la EC. Pueden mejorar con DLG. El pronóstico es malo.

Manejo del Paciente con persistencia o recurrencia de síntomas**Asociación Celíaca Argentina (ACA)****Sede Nacional:** Calle 24 Nro. 1907 e/71 y 72, La Plata (1900) Buenos Aires**Tel./Fax:** 54-221-4516126**Horarios de Atención:** Lunes de 08:30 a 11:30 hs., Jueves de 14:00 a 17:00 hsinfo@celiaco.org.ar - <http://www.celiaco.org.ar/>**Asistencia al Celíaco de la Argentina (ACELA)**

Organismo Central: Doblas 1527, Dpto. A - C.A.B.A.
Horarios de Atención: 1º miércoles de cada mes de 14 a 17 hs.
Teléfonos: 4276-1527/4811-4197/4522-0214 - Fax: 4202-1168/3316
 acelaceliacos@hotmail.com - <http://www.acela.org.ar/>

Screening de EC

Grupos de Alto Riesgo: son aquellos que tienen mayores posibilidades de tener EC y por lo tanto deben estudiarse en forma sistemática con examen serológico:

- Familiares de primer grado con EC
- Diabetes tipo I
- Enfermedades tiroideas
- Dermatitis herpetiforme (DH)
- Estomatitis aftosa
- Síndrome de Down
- Artritis reumatoide (AR)
- Colagenopatías
- Cirrosis Biliar Primaria (CBP)
- Hepatitis Autoinmune (HAI)
- Ataxia autoinmune
- Epilepsia con calcificaciones cerebrales
- Déficit de IgA
- También se consideran de riesgo pacientes con manifestaciones extraintestinales aisladas (anemia ferropénica refractaria a tratamiento, hipertransaminasemia aislada, abortos recurrentes, esterilidad, osteoporosis).

Bibliografía:

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012 Feb 7;10:13
2. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol.* 2001 Sep;96(9):2700-4
3. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013 Jan;62(1):43-52
4. Admou B, Essaoudouni L, Krati K et al. Atypical celiac disease: from recognizing to managing. *Gastroenterol Res Pract.* 2012 (Epub ahead of print)
5. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol.* 2010 Jul 7;16(25):3144-52
6. Caja S, Mäki M, Kaukinen K et al. Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics. *Cell Mol Immunol.* 2011 Mar;8(2):103-9
7. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2520-4
8. Ludvigsson JF, Brandt L, Montgomery SM et al. Symptoms and signs in individuals with serology positive for celiac disease but normal mucosa. *BMC Gastroenterol.* 2009 Jul 22;9:S7-66
9. Dickey W. Endoscopic markers for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;3(10):546-51
10. Bure J, Rejchrt S, Kopáková M et al. Endoscopic features of coeliac disease. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (1): 32 – 41
11. Cammarota G, Cesaro P, Cazzato A et al. The water immersion technique is easy to learn for routine use during EGD for duodenal villous evaluation: a single-center 2-year experience. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Mar;43(3):244-8
12. Cammarota G, Fedeli P, Gasbarrini A. Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jan;6(1):47-56
13. Lobo B, Casellas F, de Torres I et al. Usefulness of jejunal biopsy in the study of intestinal malabsorption in the elderly. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004 Apr;96(4):259-64
14. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy.* 2008 Mar;40(3):219-24
15. Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopsies. *J Clin Pathol.* 2006 Nov;59(11):1133-50
16. Kurien M, Evans KE, Hopper AD et al. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc.* 2012 Jun;75(6):1190-6
17. Pais WP, Duerksen DM, Pettigrew NM et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2008 Jun;67(7):1082-7
18. Babbitt BA, Crawford K, Sitaraman SV. Malabsorption work-up: utility of small bowel biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;4(10):1193-8
19. Buckley O, Brien JO, Ward E et al. The imaging of coeliac disease and its complications. *Eur J Radiol.* 2008 Mar;65(3):483-90
20. "Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la EC". Ministerio de Salud de La Nación. Bai, Mauriño, Cueto Rúa
21. Pallav K, Leffler DA, Tariq S et al. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Feb;35(3):380-90
22. Delabie J, Holte H, Vose JM et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood.* 2011 Jul 7;118(1):148-55
23. Catassi C, Fabiani E, Corrao G et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA.* 2002 Mar 20;287(11):1413-9
24. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H et al. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut.* 2005 Jan;54(1):54-9
25. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S79-86
26. Caproni M, Bonciolini V, D'Errico A et al. Celiac disease and dermatologic manifestations: many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012 (Epub ahead of print)
27. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2006 Feb 14;12(6):843-52
28. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun;64(6):1017-24
29. Pastore L, Carroccio A, Compilato D et al. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Mar;42(3):224-32
30. Ozgür B, Selimoğlu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Apr;45(4):395-402
31. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007 Jan 15;109(2):412-21
32. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol.* 2011 Sep;106(9):1689-96
33. Nachman F, Sugai E, Vázquez H et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;23(6):473-80
34. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut.* 2010 Apr;59(4):547-57
35. Mooney PD, Evans KE, Singh S et al. Treatment Failure in Coeliac Disease: A Practical Guide to Investigation and Treatment of Non-responsive and Refractory Coeliac Disease. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012 Jun;21(2):197-203
36. Rubio-Tapia A, Barton SH, Murray JA. Celiac disease and persistent symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;9(1):13-7
37. Richard J, Farrell, Ciarán P. Nelly. Chapter 104: Celiac Disease and Refractory Celiac Disease. 1797-1820. Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. 2010.
38. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol.* 2010 Jul 7;16(25):3144-52

DIARREA AGUDA

Autores: Sebastián Bolaños, Viviana Maccarrone, Leticia Baroni.

Definiciones

- **Diarrea aguda:** Es el aumento en la frecuencia de las deposiciones (3 o más deposiciones en 24 hs) en relación al hábito evacuatorio basal del individuo, disminución en la consistencia de las heces o aumento de su peso (mayor a 200 gr/día), cuya duración es menor a 14 días
- **Disentería:** Diarrea con presencia visible de sangre y moco
- **Diarrea persistente:** Se define como un cuadro de diarrea cuya duración es mayor a 14 días y menor a 28 días

Introducción

- La diarrea aguda es una enfermedad frecuente y autolimitada en huéspedes inmunocompetentes
- Raramente requiere tratamiento específico
- Tiene significativa morbi-mortalidad en poblaciones de alto riesgo como lactantes, ancianos, con comorbilidades e inmunosuprimidos
- La mortalidad por diarrea es baja en países desarrollados, y está en descenso en países en desarrollo, debido a factores como el uso generalizado de soluciones de rehidratación oral (SRO), mejor nutrición, estado sanitario e higiene
- Los virus son la causa predominante de diarrea aguda, con mayor incidencia en invierno
- En países en desarrollo, las bacterias y parásitos entéricos tienen mayor prevalencia, con un pico habitual durante los meses de verano

Clasificación

Según Severidad:

- **Diarrea leve:** <3 deposiciones diarias, con síntomas gastrointestinales leves y sin síntomas sistémicos
- **Diarrea moderada:** Entre 3-6 deposiciones diarias, deshidratación leve a moderada, con síntomas gastrointestinales intensos/persistentes (dolor, náuseas, vómitos, tenesmo) o síntomas sistémicos (fiebre y malestar general).
- **Diarrea severa:** >6 deposiciones diarias, deshidratación severa, con síntomas gastrointestinales y sistémicos

Según Etiología:

Clasificación			
Inflamatoria	Infecciosa	Bacteriana	Salmonella, Shigella, E. coli, Yersinia, Campylobacter, V.cholerae, Diarrea del viajero
		Parasitaria	E. hystolitica, S. estercolaris
	No Infecciosa	Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis actínica, colitis isquémica, diverticulitis	
No Inflamatoria	<u>Fármacos:</u> citostáticos, laxantes, antibióticos, etc. <u>Parásitos:</u> giardia spp Virus: Rotavirus, Enterovirus, Adenovirus, Norwalk Síndrome de intestino irritable Intoxicación alimentaria Alérgia alimentaria Diarrea por rebosamiento (pseudodiarrea)		

La diarrea inflamatoria presenta uno o más de los siguientes elementos:

- $T^{\circ} > 38$
- SIRS: 2 o más de: $FC > 90/\text{min}$, $T > 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, $FR > 20/\text{min}$, $P_{\text{co}2} < 32 \text{ mmHg}$, $GB > 12000$ o $< 4000 / \text{mm}^3$
- Tenesmo
- Diarrea sanguinolenta

Diagnóstico**Anamnesis**

- Tiempo de evolución
- Frecuencia de las deposiciones
- Características de la materia fecal: consistencia, volumen y presencia de sangre, moco y/o pus
- Síntomas concomitantes:
 - Dolor abdominal: La diarrea sanguinolenta sin dolor es improbable que se deba a un origen infeccioso
 - Vómitos: Frecuentes en diarreas virales, por toxinas bacterianas (Ej: *S. aureus*) y cólera
 - Fiebre (sugiere):
 - Diarrea inflamatoria
 - Patógenos enteroinvasivos (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*)
 - Citotoxinas de microorganismos como *C. difficile* o *E. histolytica*
- Evaluar inmunocompromiso: En pacientes inmunocomprometidos se deben evaluar gérmenes habituales y oportunistas: CMV, VHS, HIV, *Micobacterium avium*, *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Cyclospora*, *Microspora*, *Strongiloides*
- Uso reciente de antibióticos u otro fármaco: La administración de antibióticos se acompaña de aparición de diarrea en el 40% de los casos, la mayoría autolimitados, aunque hasta el 25% puede deberse a *C. difficile* pudiendo presentarse con un cuadro grave
- Alimentos consumidos y relación con los síntomas desde la ingesta:
 - < 6 hs de sugiere toxina preformada de *S. aureus* o *Bacillus cereus*
 - Entre 6–16 hs sugiere toxina preformada de *Clostridium perfringens*
 - > 16 hs sospechar enfermedades virales, ECET, ECEH, *Salmonella*, *Shigella*
- Datos epidemiológicos: Antecedentes de viajes recientes, hospitalizaciones o residencia en centros de tercer nivel, riesgo de infección por el HIV

Indagar sobre lugares visitados en las 2 semanas previas al comienzo de los síntomas. La amebiasis y la esquistosomiasis se pueden presentar con disentería meses después de abandonar el área endémica.

Examen Físico

- Evaluar signos vitales
- Grado de deshidratación (nivel de conciencia, mucosas secas, signo del pliegue, relleno capilar, hipotensión postural, diuresis)
- Investigar dolor abdominal
- Valorar el estado nutricional

Sugieren enfermedad relativamente grave 1 o más de los siguientes:

- Diarrea acuosa profusa con signos de hipovolemia
- Diarrea sanguinolenta o diarrea con moco
- Temperatura > 38.5 °C
- 6 o más deposiciones/día
- Dolor abdominal severo
- Uso reciente de antibióticos
- Paciente hospitalizado
- Diarrea en ancianos (>70 años)
- Diarrea en inmunocomprometido

Exámenes complementarios

- **Laboratorio:** Hemograma, glucemia, urea, creatinina, ionograma. Solicitar HIV en diarrea persistente o ante factores de riesgo
- **Leucocitos de la materia fecal (LMF):** Permiten diferenciar entre diarrea inflamatoria y no inflamatoria.
 - Sensibilidad moderada (ej en colitis focal los LMF pueden estar ausentes o ser escasos, debido a su dilución en el contenido luminal)
 - No permiten diferenciar entre colitis infecciosa y EII
 - LMF(+) con clínica compatible apoyan el diagnóstico de causa bacteriana, aunque no son predictores de respuesta a los ATB
- **Coprocultivo:** La mayoría de las diarreas agudas se autolimitan, siendo innecesario en pacientes inmunocompetentes con diarrea aguda acuosa

Se recomienda realizar en:

- Diarrea inflamatoria
- Diarrea severa y/o signos de deshidratación
- Pacientes con comorbilidades y/o inmunosuprimidos
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): con el objeto de diferenciar entre brote de la enfermedad e infección sobreagregada
- Diarrea persistente o sospecha de un brote bacteriano (sospecha clínica y/o epidemiológica de *V. cholerae*)
- **Parasitológico:** Los parásitos son menos identificables en casos de diarrea aguda.

Se sospechan en :

- Diarrea persistente (Entre 14 y 28 días)
- Diarrea aguda de 7-10 días de evolución
- Diarrea por brotes
- Diarrea con sangre sin leucocitos en MF (Amebiasis). Aquí el parasitológico debe realizarse si los cultivos bacterianos y la toxina de *C. difficile* son negativos. También si vivió o visitó áreas endémicas de amebiasis y/o esquistosomiasis
- **Colonoscopia:** no se requiere en la evaluación inicial del cuadro, excepto en los siguiente casos:
 - Diarrea sanguinolenta que dura >5 días y no responde al tratamiento empírico.
 - Pacientes con EII (diferenciar de diarrea infecciosa)
 - Sospecha *C. difficile*, búsqueda de pseudomembranas (RSC-VCC)
 - Inmunocomprometidos
 - Sospecha de colitis isquémica o colitis rádica
 - Diagnóstico inconcluso o diarrea persistente

Situaciones especiales

Colitis infecciosa

- La mayoría son causadas por bacterias que producen invasión y/o inflamación sin invasión
- Los agentes causales más frecuentes son *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* y *ETEC*
- Se debe sospechar ETEC **ante una diarrea sanguinolenta/inflamatoria aguda en ausencia de fiebre sustancial y LMF(-). En esta circunstancia no deben indicarse antibióticos en *E. coli* O157:H7**
- En regiones en desarrollo con inadecuada higiene sospechar *E. histolytica*

Diarrea aguda en inmunocomprometidos

- Estos pacientes se deben manejar siempre internado (ver capítulo correspondiente)

Diarrea nosocomial

- Se define como cuadro de diarrea que comienza después de 2 días de hospitalizado
- *C. difficile* es la causa más importante en diarrea nosocomial. Se deben solicitar toxinas A y B (ver capítulo correspondiente)

Tratamiento

Objetivos

- Lograr un adecuado volumen intravascular
- Corregir los trastornos hidroelectrolíticos

Hidratación

Deshidratación leve (pérdidas de 3-5% del peso corporal)

- Manejo ambulatorio
- Iniciar terapia de rehidratación oral (TRO)
 - Administración de líquidos por vía oral para evitar o corregir la deshidratación producida por la diarrea
 - Reduce la estadía hospitalaria
 - Reduce el riesgo de deshidratación y muerte
 - Sin efecto sobre la duración de la diarrea, el volumen de heces, y los vómitos
- Usar agua segura a demanda (jugos de frutas diluidos, caldos, té)
- En adultos que pueden mantener la ingesta de líquidos, las SRO no brindan ningún beneficio

Deshidratación moderada (pérdidas del 6-9%)

- Manejo ambulatorio
- Usar agua segura
- Iniciar SRO (dosis de 100 ml/kg en 2-4 horas)

SRO (sales de rehidratación oral)	Composición	Administración
OMS	ClNa 3.5 gr, citrato trisódico 2.9 gr, HCO ₃ de Na 2.5 gr, CLK 1.5gr, glucosa 20 gr o sacarosa 40 gr	• Diluir 1 sobre en 1 litro de agua o • 1 litro de agua + ½ cucharada de sal + ½ cucharada de bicarbonato + 2 cucharadas grandes de azúcar
Situaciones especiales: V cholerae	Se sustituye la glucosa por polvo de arroz	

Deshidratación severa (pérdidas mayores al 10%)

- Internación
- Reposición hídrica
 - 100 ml/kg de peso (EV): el 50% en 4 horas, el resto en 20 horas
 - Utilizar Ringer Lactato (previene acidosis metabólica hiperclorémica)
- Corrección hidroelectrolítica

Dieta

- Las primeras 24 horas indicar dieta líquida exclusiva
- Incorporar los alimentos progresivamente una vez corregida la deshidratación leve-moderada
- Evitar leche y derivados; grasas, fritos y jugos azucarados enlatados
- Varias comidas al día y poca cantidad (6 colaciones/día)
- Cuando disminuye el número de deposiciones y reaparece el apetito incorporar: arroz, polenta, fideos blancos con queso, pollo hervido o a la plancha, carne magra, tostadas, galletitas de agua, banana, jugo de manzana

Antidiarreicos

Bismuto

- Indicación: es la droga recomendada
- Dosis: 2 cucharadas cada 6 horas hasta que desaparezca la diarrea

Loperamida

- Indicación: su uso es limitado (diarreas secretoras y en diarrea del viajero sin signos de invasión)
- Dosis: 4 mg al inicio, luego 2 mg después de cada deposición líquida, hasta un máximo de 16 mg/día por 2 días (dosis habitual 6-8 mg/día)

Probióticos

- Microorganismos vivos (ej: bacterias) que ayudan a colonizar el intestino con flora no patógena.
- *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium lactis* y *Saccharomyces boulardii*
- Indicaciones: diarrea del viajero y en diarrea aguda de origen viral (Rotavirus)
- Eficacia: reducen el número de deposiciones y la duración de la diarrea en aproximadamente 2 días; con mayor eficacia en diarreas más prolongadas (≥ 4 días)

Antibióticos

Indicaciones:

- Diarrea inflamatoria, excepto cuando se sospecha ECEH o ETEC.
- Diarrea del viajero.
- Síntomas > 1 semana o diarrea persistente.
- Diarrea severa (> 6 deposiciones/día).
- Inmunocomprometido o desnutrición severa.
- Pacientes hospitalizados, ancianos, sepsis, portadores de prótesis.

Se recomienda tratamiento empírico con fluoroquinolonas:

- Ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas VO (3-5 días)
- Norfloxacina 400 mg cada 12 horas VO (3-5 días)
- Levofloxacina 500 mg/día VO (3-5 días)

Esquema alternativo ante sospecha de resistencia a quinolonas:

- Azitromicina 500 mg/día (3-5 días)
- Eritromicina 500 mg cada 12 horas (5 días), en desuso

La nitazoxanida es un antiprotozoario que puede resultar apropiado para *Cryptosporidium*, *Giardia intestinalis* y *Entamoeba histolítica*

Tratamiento según germen:

- *C. difficile*: Metronidazol 500 mg cada 8 horas (14 días), o vancomicina 125 mg cada 6 horas (10-14 días)
- *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Yersinia*, *Campilobacter*: Fluoroquinolonas o TMP/SMX cada 12 horas VO (3-5 días)
- *V. cholerae*: Doxiciclina 300 mg dosis única, o ciprofloxacina 500 mg dosis única
- *Giardia*: Metronidazol 250 a 750 mg cada 8 horas (7 a 10 días)
- *E. histolítica*: Metronidazol 750 mg cada 8 horas (5 a 10 días) + paramomicina 500 mg cada 8 horas, para eliminar los quistes con mayor eficacia. Nitazoxanida 500 mg cada 12 horas por 3-5 días es una alternativa.
- *Isospora* y *Cyclospora*: TMP/SMX (Bactrim forte) cada 8 horas (10 días)
- *Microspora*: Albendazol 400 mg cada 12 horas (4 semanas) + tratamiento antirretroviral.
- *Cryptosporidium*: El tratamiento no es eficaz.

Paciente inmunocompetente: Hidratación + antidiarreico

Paciente inmunodeprimido: Hidratación + antidiarreico + tratamiento antirretroviral.

Si fracasa: Metronidazol 500 a 1000 mg cada 12 horas (14 días), o paramomicina 1000 mg cada 12 horas + azitromicina 600 mg/día VO

- Diarrea del viajero: Tratamiento empírico

- Azitromicina 1000 mg dosis única + bismuto
- Levofloxacina 500 mg dosis única + bismuto
- Ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas VO (3 días) + bismuto

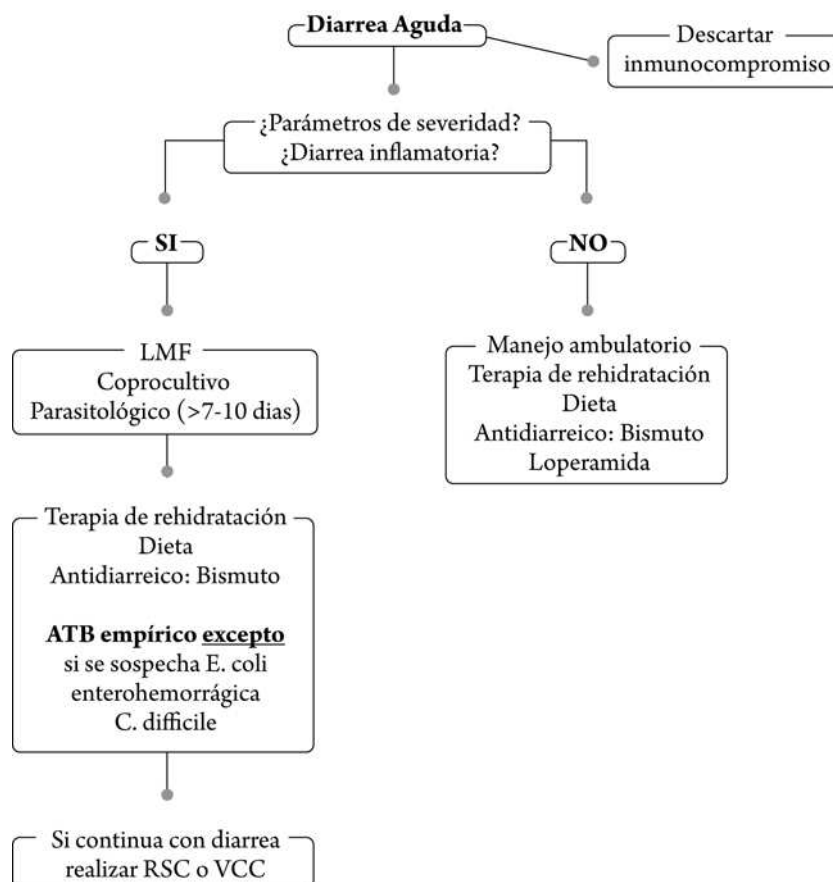
En la diarrea del viajero, la administración de un ciclo ultracorto (una o dos dosis) de ciprofloxacina u otro antibiótico, reduce la gravedad y acorta la duración de la diarrea. Esto es controvertido, se debe limitar ese uso a individuos de alto riesgo.

- Diarrea persistente: Los microorganismos frecuentemente asociados a diarreas de más de 14 días de duración son *Giardia* y *Cryptosporidium*, por lo tanto si no se aísla el germen se recomienda realizar tratamiento empírico con Metronidazol 750 mg cada 8 horas VO (10 días).

Prevención

Se recomiendan normas básicas que consisten en higiene adecuada, utilizar agua segura, y consumir alimentos cocidos.

Solo se recomienda la vacuna oral contra el cólera para aquellos que trabajan en campamentos de refugiados, dado que el riesgo de cólera para el viajero es muy bajo.



Bibliografía

1. Chen EH, Shofer FS, Dean AJ et al. Derivation of a clinical prediction rule for evaluating patients with abdominal pain and diarrhea. *Am J Emerg Med* 2008 May; 26(4):450-453.
2. Schiller LR. Management of diarrhea in clinical practice: strategies for primary care physicians. *Rev Gastroenterol Disord.* 2007;7(3):S27-38.
3. Sabol VK, Carlson KK. Diarrhea: applying research to bedside practice. *AACN Adv Crit Care.* 2007 Jan-Mar;18(1):32-44.
4. Farthing MJ. The patient with refractory diarrhea. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2007;21(3):485-501.
5. Dray X, Marteau P. Acute diarrhoea in the adult (with treatment). *Rev Prat.* 2006 Oct 31;56(16):1811-1816.
6. Farthing M, Salam MA, Lindberg G et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2013 Jan; 47 (1): 12-20
7. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review). *The Cochrane Library* 2010 August;12:1-130.
8. Shen B, Khan K, Ikenberry SO et al. The role of endoscopy in the management of patients with diarrhea. *ASGE Standards of Practice Committee Guideline. Gastrointestinal endoscopy* 2010; 71(6):887-892.
9. Du Pont HL. Approach to the patient with infectious colitis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2012 January;28(1):39-46.
10. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and Treatment of Acute or Persistent Diarrhea. *Gastroenterology* 2009;136(6):1874-1886.
11. Holtz LR, Neill MA, Tarr PI. Acute Bloody Diarrhea: A Medical Emergency for Patients of All Ages. *Gastroenterology* 2009; 136(6):1887-1898.
12. Guandalini S. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2011; 45(S3):s149-s153.
13. Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. A Meta-Analysis and Systematic Review on the Effect of Probiotics in Acute Diarrhea. *Inflammation and Allergy – Drug Targets* 2012; 11(1):3-14.
14. Atia AN, Buchman AL. Oral Rehydration Solutions in Non-Cholera Diarrhea: A Review. *The American Journal of Gastroenterology* 2009; 104:2596-2604.

DIARREA CRÓNICA, SÍNDROME DE MALA ABSORCIÓN Y SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

Autores: Viviana Maccarrone, Luis Schmunck, Nelson Condado

Definición

Tres o más deposiciones de consistencia blanda o líquida por día por más de 4 semanas y/o peso diario de las heces > a 200 gr/día.

Clasificación

1. Según características de la materia fecal:

- **Osmótica:** (gap fecal > 125): laxantes con alta concentración de magnesio, edulcorantes a base de sorbitol o manitol, déficit de lactasa, diarrea facticia
- **Secretora:** (gap fecal < 50) enterotoxinas bacterianas, fármacos, tumores neuroendócrinos, laxantes, malabsorción de ácidos biliares, hipertiroidismo, Síndrome de Addison, hipocalcemia, adenoma vellosa, inflamatoria, colitis microscópica, neuropatía autonómica diabética
- **Inflamatoria:** Colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, colitis isquémica, rádica, infecciosa (pseudomembranosa, tuberculosis (TB), CMV, VHS, *Strongyloides*), neoplásica (cáncer -Ca- de colon, linfoma), diverticulitis, yeyuno-ileítis
- **Grasa** **Malabsorción:** enfermedad celíaca, giardiasis, sobrecrecimiento bacteriano, intestino corto, isquemia mesentérica, Whipple

Mala digestión: insuficiencia pancreática, déficit de ácido biliares

2. Según clínica:

- **Orgánica:** comienzo brusco, duración menor de 3 meses, continua, episodios nocturnos, acompañadas de repercusión general, peso de la materia fecal en 24 hs > 200 gr, anemia, ERS elevada, test sangre oculta en materia fecal (TSOMF) positiva
- **Funcional:** comienzo gradual, duración mayor de 6 meses, curso intermitente, no lo despierta por las noches, sin repercusión general, peso de materia fecal < 200 gr/día, análisis de laboratorio dentro de parámetros normales
- **Alta:** dolor periumbilical, sin pujos ni tenesmo, generalmente menos de 4 deposiciones por día, de gran volumen, amarillentas, pastosas o acuosas, ocasionalmente esteatorreicas, restos de alimentos sin digerir
- **Baja:** dolor en hipogastrio, pujos, tenesmo, más de 6 deposiciones diarias, bajo volumen, acuosa, ocasionalmente sangre o moco

Evaluación clínica

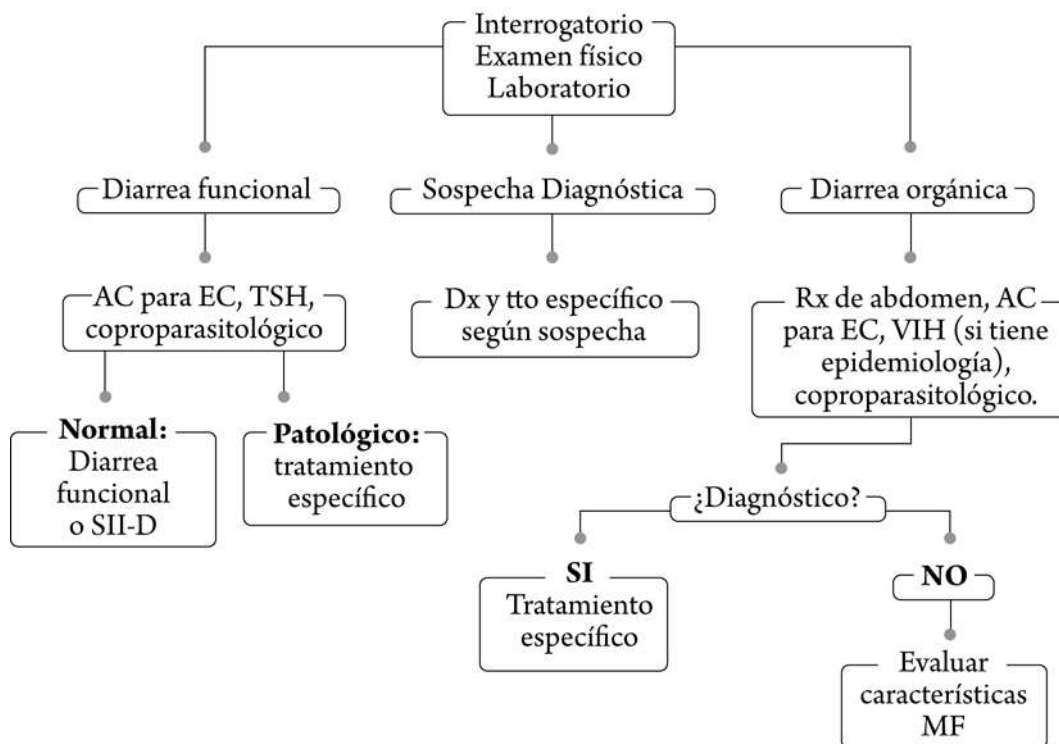
Interrogatorio: forma de inicio, duración, frecuencia, comportamiento (continuo o intermitente), epidemiología (viajes, comidas, agua), presencia de episodios nocturnos, características de la materia fecal, volumen, dolor, pujo, tenesmo, urgencia, incontinencia.

Signos de repercusión general, respuesta al ayuno, relación con la dieta, fármacos, antecedentes de cirugía o radioterapia, antecedentes de enfermedades sistémicas (Lupus eritematoso sistémico -LES-, s. de Addison, hipertiroidismo, etc).

Examen físico: evaluar signos vitales, grado de deshidratación, estado nutricional.

- Dermatitis herpetiforme: enfermedad celíaca
- Hiperpigmentación de pliegues y mucosas: s. de Addison
- Bocio o nódulo tiroideo: hipertiroidismo, Ca de tiroides
- Artritis: Whipple, CU, enfermedad de Crohn, collagenopatías

- Adenopatías: linfoma, HIV
- Cirrosis: CU + colangitis esclerosante primaria -CEP-
- Patología orificial: E. de Crohn, bolo fecal



Sospecha de esteatorrea

• Van de kamer: (6-7gr/d)

Útil para:

- Evaluar contenido de grasa

Alta sensibilidad para la esteatorrea leve (diferencia con esteatocrito)

Desventaja: 6 días previos de dieta con 100 gr diarios de grasa y recolección de materia fecal/ 24 hs durante los últimos 3 días

• Esteatocrito: (0-2.1%)

Útil para:

- Evaluar contenido de grasa
- Esteatorrea moderada-severa
- Monitorear tratamiento

Es más simple y más rápido que el test de Van de Kamer, no necesita recolección de heces ni dieta previa.

Puede estar alterado en cualquier paso del metabolismo lipídico.

1- Hidrolización: por déficit de lipasas pancreáticas. Marca insuficiencia pancreática

2- Emulsión de los ácidos grasos: no se forman micelas por déficit de ácidos biliares (por ejemplo alteración circuito entero hepático: resección del íleon terminal u otra afectación del mismo: E. de Crohn -TB- linfoma)

3- Absorción en intestino proximal: se altera en enteropatías proximales

• Clearence de alfa 1 antitripsina: (0- 16 ml/día)

Útil para:

- Evaluar pérdida de proteínas

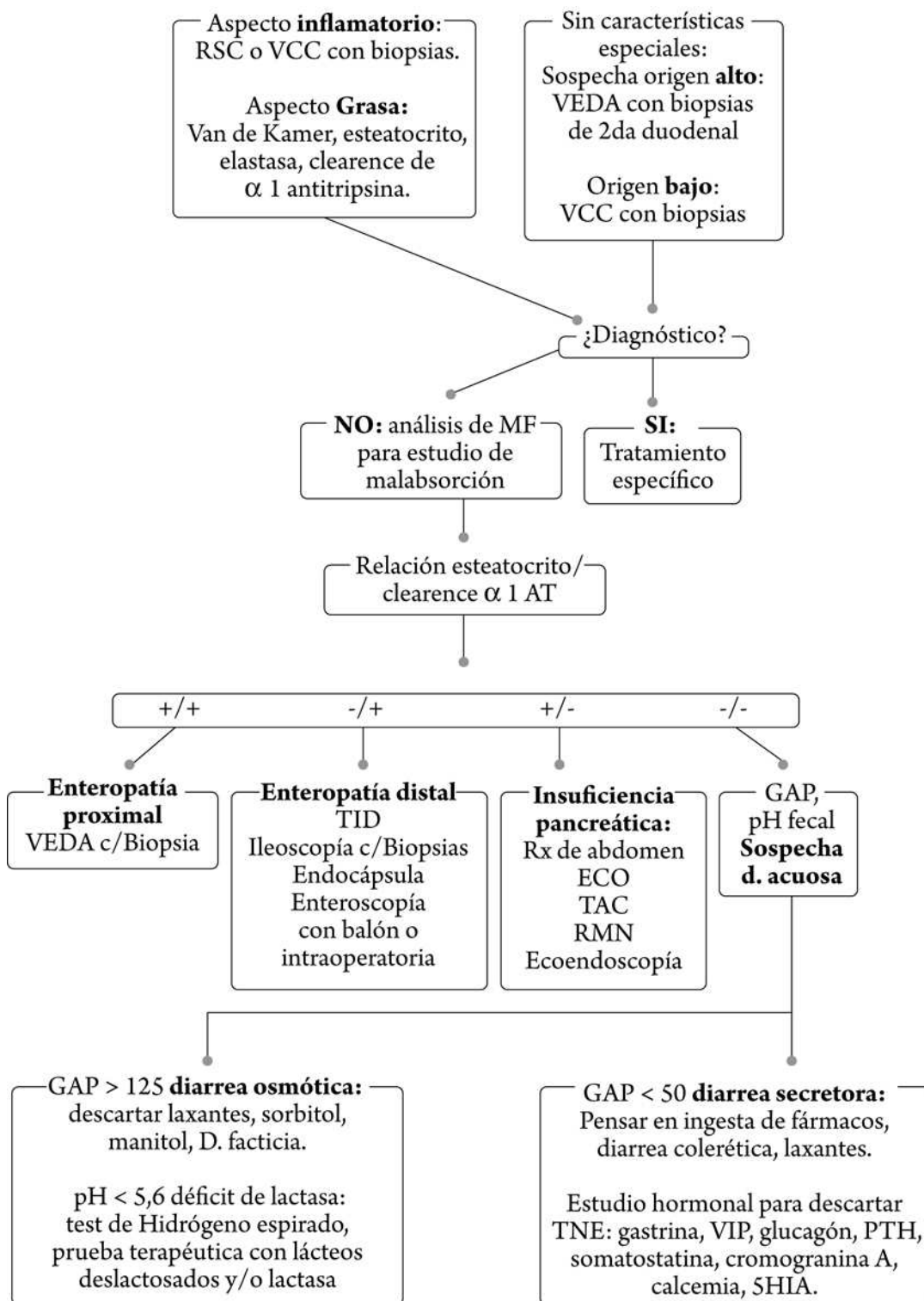
Nota: siempre que se sospeche enteropatía perdedora de proteínas, se deben descartar causas extraintestinales de hipoalbuminemia (enfermedad renal con proteinuria, enfermedad hepática que altera la síntesis de proteínas, malnutrición severa)

• **Elastasa:** (200-500ug/gr)

Gold estándar para evaluar función pancreática. Es sintetizada únicamente en el páncreas y secretada al duodeno, manteniéndose intacta en todo el tracto intestinal, por lo que refleja fidedignamente la capacidad secretora de la glándula. Se puede medir aún estando en tratamiento con enzimas, ya que los anticuerpos que se usan para la detección no tienen reacción cruzada con la elastasa farmacológica

- 100-200: insuficiencia pancreática
- < 100: insuficiencia pancreática severa

Sospecha Diarrea Inflamatoria Vs Grasa



SOSPECHA DIARREA ACUOSA

Medición de electrolitos fecales

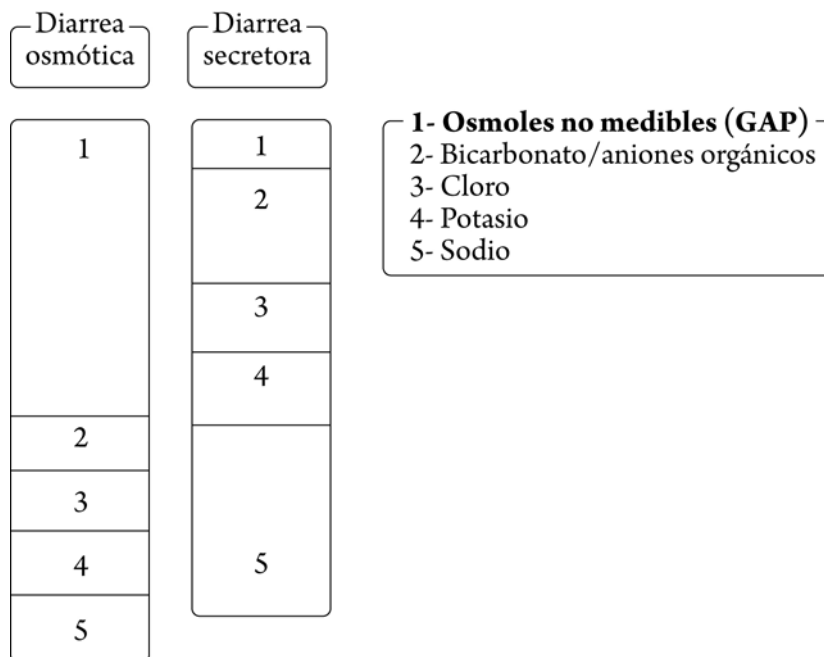
Permite distinguir entre diarrea osmótica vs secretora

GAP fecal: $290 - (\text{Na} + \text{K fecal}) \times 2$

Diarrea osmótica: baja concentración de electrolitos (Gap > 125). Heces pobres en electrolitos absorbibles porque no esta alterada la absorción de los mismos

Diarrea secretora: pérdida de electrolitos por materia fecal (Gap < 50).

PH fecal es normalmente de 7. La fermentación de hidratos de carbono en el colon por la flora colónica produce ácidos grasos de cadena corta que pueden disminuir el pH. Por lo tanto un pH fecal bajo puede ser un indicio de malabsorción de hidratos de carbono



Si todo es negativo pedir magnesio en materia fecal para descartar ingesta subrepticia de laxantes.

Cuando no se llega al diagnóstico: tratamiento empírico.

Tratamiento empírico:

- Rehidratación oral, es tan efectiva como la terapia intravenosa. Reduce la morbimortalidad. Los líquidos ingeridos deben contener Na, K, Cl, Zinc, Glucosa.
- ATB: indicado en pacientes institucionalizados, diarrea del viajero persistente, sospecha de giardiasis o sobrecrecimiento bacteriano. Realizar un ciclo de 10 días con ciprofloxacina, metronidazol o rifaximina
- Loperamida: opioide, derivado sintético de la piperidina, indicada en diarreas secretoras, no inflamatorias. Actúa sobre el plexo mientérico del colon inhibiendo la peristalsis, suprime la respuesta gastrocólica, aumenta el tiempo de permanencia de las sustancias en el intestino y la absorción de agua de la materia fecal. Está contraindicada en las diarreas inflamatorias, ya que impide la expulsión de toxinas bacterianas y puede producir síndrome urémico hemolítico, megacolon tóxico.
Dosis: 4 mg. al inicio luego 2 mg. después de cada deposición líquida, hasta un máximo de 16 mg/día por 2 días
- Probióticos: es poco conocido el rol de los mismos en diarrea crónica
- Psyllium: 10-20g/día. Se puede usar tanto en diarrea como constipación. La cáscara de la semilla de psyllium absorbe agua y forma una masa voluminosa. En las personas que sufren de estreñimiento, debe acompañarse de la ingesta abundante de agua, la masa formada estimula la evacuación. En personas con diarrea, el psyllium puede reducir el movimiento del intestino y disminuir las evacuaciones

- Colestiramina: 4 gr. hasta 4 veces al día.

Tratamiento de la diarrea colerética, producida por aumento de la concentración de ácidos biliares en la materia fecal. Actúa con quelante de ácidos biliares, impidiendo su reabsorción, disminuyendo el pool de ácidos biliares en el circuito entero-hepático. Disminuye el colesterol hepático. Tratamientos prolongados alteran la absorción de vitaminas liposolubles. No en embarazadas ni durante la lactancia

- Enzimas pancreáticas :el tipo de enzimas pancreáticas y la dosis debe ser individualizado para cada paciente
- Dieta libre de gluten - Dieta deslactosada

Bibliografía

1. Thomas P; Forbes A; Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. GUT 2003;52;1-15.
2. Schiller LR. Management of diarrhea in clinical practice: strategies for primary care physicians. Rev Gastroenterol Disord. 2007; 7 Suppl 3:S27-38
3. Spiller R. Chronic diarrhoea. Gut. 2007 Dec; 56(12):1756-7.
4. Michael JG, Farthing. Patient with refractory diarrhoea. Practice & Research Clinical Gastroenterology. Vol. 21, No. 3, pp. 485-501, 2007
5. Schoepfer A. Chronic diarrhea: etiologies and diagnostic evaluation. Praxis. 2008 Apr 30;97(9):495-500.
6. Schiller LR. Definitions, pathophysiology, and evaluation of chronic diarrhoea. BPR 2012; 26(S):125-139.
7. Kaiser L; Fellow S; Surawicz C; Infectious causes of chronic diarrhoea. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Oct;26(S):563-71
8. Murray J; Rubio-Tapia A; Diarrhoea due to small bowel diseases, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 26 (2012) 581-600
9. Zhongzhen Li; Haleh Vaziri; Treatment of chronic diarrhoea. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 26 (2012) 677-687
10. Brélian D; Tenner S. Diarrhoea due to pancreatic diseases. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 26 (2012) 623-631

Síndrome de Mala-absorción

Autora: Viviana Maccarrone

Definición

Conjunto de signos y síntomas secundarios a un déficit nutricional, el cual puede deberse a una alteración en:

- Digestión
- Absorción
- Transporte de nutrientes

Generalidades

- El 90% del proceso de digestión y absorción se realiza en los primeros centímetros del yeyuno
- El agua y los electrolitos provenientes de los alimentos se absorben en su gran mayoría en el intestino delgado. Un pequeño porcentaje lo hace en el colon, esto explicaría la diarrea profusa que sufren los pacientes con yeyunostomía
- Los ácidos biliares y la vitamina B12 se absorben exclusivamente en el íleon. Una resección ileal de menos de 100 cm va a provocar una diarrea colerética por pérdida de ácidos biliares, y una resección mayor a 100 cm generará esteatorrea por alteración del circuito entero hepático
- La pérdida de la válvula ileocecal favorece el sobrecrecimiento bacteriano
- Ante una alteración en yeyuno; el íleon tiene la capacidad de aumentar sus vellosidades y profundizar sus criptas de manera adaptativa
- La mala-absorción de grasas genera secundariamente mala-absorción de calcio y magnesio. También provoca un aumento de oxalatos libres, cuya reabsorción en el colon genera hiperoxaluria, pudiendo ocasionar cálculos renales

Clasificación

1. Alteración en la digestión: déficit de enzimas y ácidos biliares.

Estómago

- Gastrectomía parcial o total
- Gastritis crónica atrófica o autoinmune

Insuficiencia pancreática

- Pancreatitis crónica
- Cáncer de páncreas
- Gastrinoma
- Antecedente de resección pancreática
- Déficit congénito de enzimas pancreáticas

Déficit de ácidos biliares

- Sobrecrecimiento bacteriano
- Resección de íleon terminal
- Afectación de íleon terminal (Crohn - TBC - Linfoma)

Tumores Neuroendócrinos

- Carcinoides - sme. Zollinger - Elliso

2. Alteración en la absorción

- Alteración en la superficie de la mucosa: Déficit de disacaridasas
- Alteración en la mucosa: Enteropatías

Enteropatías

Difusas-Proximales:

- Enfermedad celíaca – Giardiasis
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Enteritis eosinofílica - por HIV
- Síndrome de intestino corto
- Amiloidosis – E. Whipple
- Esprue colágeno – tropical
- Alergia alimentaria
- Hipogamaglobulinemia

Segmentarias-Distales:

- Enfermedad de Crohn – TBC
- Linfoma – Enteritis actínica
- Yeyunoileitis ulcerativa
- Isquemia mesentérica

3. Alteración en el transporte —● Linfangiectasia intestinal

- Primaria
- Secundaria:
 - Linfoma
 - Fibrosis del mesenterio.
 - Obstrucción del conducto torácico
 - Linfadenitis por TBC

● Abetalipoproteinemia

Manifestaciones clínicas

La sintomatología en los síndromes de mala-absorción puede ser florida o escasa, siendo en este último caso los hallazgos incidentales del laboratorio los que nos harán sospechar alguna patología relacionada. Puede producir síntomas sistémicos con afectación de cerebro, piel, huesos, músculos y el sistema endócrino.

En lo que respecta al tracto gastrointestinal, las manifestaciones más frecuentes son:

- Pérdida de peso
- Diarrea
- Esteatorrea
- Distensión abdominal
- Astenia y anemia

Se desarrollarán las patologías más frecuentes de la especialidad en los capítulos correspondientes.

Bibliografía

1. Hagenauer C, Hammer HF. Maldigestion and Malabsorption. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 2010;2(sX):1736-1768.

Sobrecrecimiento Bacteriano (SCB)

Autora: Viviana Maccarrone

Introducción

La microbiota intestinal es un complejo polimicrobiano caracterizado por una gran diversidad de bacterias con una compleja interacción. Generalmente, en el intestino delgado se encuentran lactobacillus, enterococo, estreptococo y otras bacterias aeróbicas gram + o anaerobios facultativos. Cualquier desbalance en esta microbiota, tanto cualitativa como cuantitativa puede llevar al sobrecrecimiento bacteriano. Se define al mismo con un recuento bacteriano mayor 10x5 UFC/ ml en el intestino proximal.

Epidemiología

La prevalencia exacta en la población general es desconocida. Muchas veces es infradiagnosticado, los síntomas son atribuibles a la enfermedad que predispone el sobrecrecimiento y el tratamiento no es realizado. Los ancianos son más susceptibles por alteración en los factores protectores.

La prevalencia se estima:

- Personas sanas: 2.5- 22 %
- Síndrome intestino irritable: 30-85%
- Enfermedad celíaca no respondedora a dieta libre de gluten: 50%
- Cirrosis: 50 %

Factores protectores

- Mucosa intestinal indemne
- Secreción gástrica ácida
- Motilidad gástrica e intestinal conservada
- Secreción pancreática
- Inmunoglobulinas intestinales
- Válvula ileocecal intacta

Fisiopatogenia y Factores de riesgo

El estasis en el intestino delgado favorece esta patología junto con la alteración de los mecanismos de protección

Alteración en la protección	- Aclorhidria (la más frecuente es la asociada a fármacos) - Insuficiencia pancreática exocrina - Síndromes de inmunodeficiencias (déficit de IgA, inmunodeficiencia común variable)
Alteraciones anatómicas	- Divertículo en intestino delgado - Obstrucción - Fístulas - Cirugía: Billroth II - resección ileocecal - Estenosis (E. Crohn , radioterapia, quimioterapia)
Alteraciones en la mucosa intestinal	- Enfermedad celíaca - Enfermedad de Crohn - Intestino corto
Alteración en la motilidad	- Enteropatía por radiación - Esclerodermia - Amiloidosis - Hipotiroidismo - Neuropatía diabética
Multifactorial	- Síndrome de intestino irritable - Pancreatitis crónica - Deficiencia inmune (SIDA- desnutrición severa) - Enfermedad renal terminal - Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) - Cirrosis - Fibromialgia - Ancianos

Consecuencias del SCB

1. Metabólicas:

- Injurio de enterocitos: pérdida de disacaridasas
- Desconjugación de ácidos biliares: esteatorrea
- Producción de amonio: encefalopatía
- Aumento de ácido láctico

2. Nutricionales:

- Malabsorción de hidratos de carbono, grasas, proteínas, vitaminas liposolubles, vitamina B 12

3. Traslocación Bacteriana:

- La translocación bacteriana ocurre continuamente en individuos sanos. En el SCB se sobrepasa la capacidad del tejido linfático para frenar la bacteremia. Sin embargo la bacteremia asociada al SCB tiene bajo potencial proinflamatorio y por sí sola no genera SIRS ni sepsis

Diagnóstico

1. Interrogatorio y examen físico

- Diarrea
- Esteatorrea
- Meteorismo
- Saciedad precoz
- Plenitud postprandial
- Bloating
- Dolor abdominal
- Pérdida de peso
- Desnutrición (mala-absorción)

2. Laboratorio

- Anemia Megaloblástica por déficit de vitamina B12
- Déficit de vitaminas
- En casos severos: signos de malnutrición (linfopenia, disminución de la albumina y de la transferrina)

3. Aspirado yeyunal + biopsia

- El aspirado yeyunal y el cultivo directo son el gold estándar para el diagnóstico
- Poseen limitaciones como: flora orofaríngea, distribución parcheada de las bacterias que hacen que la muestra pueda ser negativa, localización distal de las bacterias
- Macroscópicamente se pueden observar erosiones o úlceras que mejoran con el tratamiento
- Histológicamente : disminución de las vellosidades y las criptas con aumento de LIES y engrosamiento mucoso

4. Test del hidrógeno espirado

- El paciente debe ingerir 10 gr de lactulosa disuelta (1 sobre) previo enjuague bucal con solución antiséptica
- Se mide el basal: PPM (partes de hidrógeno espirado por millón)
- Exhalar cada 20 minutos durante 3 horas . Pudiendo suspenderse el mismo antes si da + la prueba
- Prueba + : valores > 12 PPM (sobre el basal) sostenido en 2 determinaciones o 1 determinación basal en ayunas > 20 PPM en valor absoluto
- Previo al test :
 - No antibióticos las dos semanas previas
 - No ingerir 48 hs antes: legumbres, vegetales de hoja, salvado, cereales, fibras, laxantes ya que generan fermentación intestinal, alterando los resultados
- Una hora antes del estudio y durante el mismo: no fumar, no hacer ejercicios, no dormir
- 12 horas de ayuno
- El test con lactulosa tiene una sensibilidad 52% y especificidad 86% (diagnóstico de precisión: 55%)

Diagnósticos Diferenciales

- Síndrome de intestino irritable
- Giardiasis
- Síndrome de intestino corto
- Malabsorción de monosacáridos-disacáridos (fructosa, lactosa)
- Neumatosis quística intestinal (dolor abdominal, distensión, diarrea)

Tratamiento

- 1- Corrección nutricional
- 2- Tratamiento de la condición asociada al SCB (cirugías en alteraciones anatómicas)
- 3- Proquinéticos: cisapride-eritromicina. Útil en los pacientes en los cuales la dismotilidad juega un papel en la patogenia
- 4- Prebióticos: no se absorben, son fermentados por la flora intestinal generando energía y sustratos metabólicos
Se encuentran en trigo, cebolla, achicoria, ajo, puerro, banana
- 5- Probióticos: compiten con el patógeno, inhiben la translocación bacteriana. Mejoran la barrera mucosa. Faltan ensayos para indicar su uso. Por ejemplo *Lactobacillus L.casei*.
- 6- Antibióticos :
 - Rifaximina 400 mg c/ 8 hs
 - Amoxicilina-clavulánico... .. 500 mg c/ 8 hs
 - Ciprofloxacina 250 mg c/ 12 hs
 - Norfloxacina 400 mg c/ 12 hs
 - Metronidazol... .. 250 mg c/ 8 hs

El tratamiento con rifaximina se hace por 10-14 días (1200 mg/día).

La mayor experiencia en el tratamiento fue con rifaximina. Tiene una mínima absorción gastrointestinal con una buena acción bactericida. Cubre Gram +, Gram -, tanto aerobios como anaerobios. Mejora los síntomas en un 33-92%. Es el único antibiótico que ha logrado una mejoría a largo plazo.

Luego debe darse bioflora (2 frascos / día).

El objetivo no es erradicar la flora sino modificarla.

Algunos pacientes no responden al tratamiento, se puede repetir el test de hidrógeno espirado con otro sustrato que puede ser glucosa, o realizar aspirado yeyunal. De repetir tratamiento antibiótico, se sugiere rotar el mismo.

Pronóstico

Está determinado por la patología subyacente. Un sobrecrecimiento prolongado puede llevar a la falla intestinal.

La tasa de recaída luego de un tratamiento exitoso es alta. Se estima un 44% luego de varios meses del tratamiento.

Además de la patología subyacente, otros factores fueron identificados como de riesgo para recurrencia: mayor edad, antecedente de apendicectomía y tratamientos prolongados con inhibidores de bomba.

En pacientes con esclerodermia y sobrecrecimiento la mortalidad global a los 5 años es más del 50%.

Bibliografía:

1. Quera R; Quillay E; Madrid A. Small intestinal bacterial overgrowth. An update. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1361-1370
2. Quera R; Quigley E. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Roles of Antibiotics, Prebiotics, and Probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130:S78-S90
3. Peralta S; Cottone C; Doveri T, et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: Experience with Rifaximin. *World J Gastroenterol* 2009 June 7; 15(21): 2628-2631
4. Bures J, Cyraný J, Kohoutová D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010 June 28; 16(24): 2978-2990
5. Sachdeva S, Kumar Rawat, Reddy R. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26 (2011) Suppl. 3; 135-138

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS Y DIARREA POR C. DIFFICILE

Autores: Diego Lizaso, Karina Aguilera

Definición y Datos Epidemiológicos

Clostridium difficile (*C. difficile*) es un bacilo gram positivo, anaerobio formador de esporas que se transmite entre humanos por vía fecal-oral causante de diarrea y colitis pseudomembranosa. Fue aislado por primera vez en 1935 de la materia fecal de un neonato sano. Se lo llamó *Bacillus difficilis* debido a la dificultad de aislarlo en los cultivos. La identificación del *C. difficile* como un patógeno oportunista, no fue realizada hasta la década del 70'. Es responsable de un tercio de las diarreas asociadas a antibióticos, del 50-75% de todos los casos de colitis asociada a antibacterianos y del 90-100% de casos de colitis pseudomembranosa asociada a antibiótico. La mortalidad debida a la infección por *C. difficile* (ICD) es de alrededor del 17%.

A mediados y fines de la década del 90' la incidencia de ICD hospitalaria era de 30-40 casos por 100.000 habitante, llegando a 84 por 100.000 en el año 2005. Además de aumentar su prevalencia, muchos hospitales han reportados brotes.

Sólo 1-4% de los adultos sanos son portadores de este organismo, 7-26% en aquellos internados en instituciones de cuidados agudos y alrededor del 5 al 7% en pacientes mayores internados en geriátricos. La flora colónica confiere "resistencia a la colonización" contra el *C. difficile*. Los neonatos debido a la pérdida de la estabilidad de la microflora intestinal frecuentemente están colonizados (aproximadamente 60-70%), pero raramente experimentan diarrea o colitis posiblemente debido a la falta de receptores de toxina por su inmadurez intestinal. La tasa de portación del neonato cae a partir de los 3 años. En los adultos la pérdida de la resistencia a la colonización se debe frecuentemente al uso de antibióticos (ATB), aunque no todos tienen la misma incidencia. Esto depende de las concentraciones intraluminales alcanzadas, el efecto sobre la microflora intestinal y la actividad contra el *C. difficile*.

Epidemiología y Patogénesis

En el medio ambiente las esporas de *C. difficile* son resistentes al calor y al medio ácido, siendo viables por meses en los hospitales; pudiéndose encontrar en la ropa de cama, mobiliario y equipamiento hospitalario. La infección ocurre cuando un huésped susceptible ingiere esporas de *C. difficile* que colonizan el intestino y liberan 2 exotoxinas A y B, que causan colitis y diarrea.

Estas son homólogas en estructura y actividad pero antigénicamente distintas

Ambas toxinas tienen un gran poder citotóxico, que permiten la glicosilación de proteínas fundamentales en el mantenimiento del citoesqueleto, causando pérdida de la integridad de las uniones celulares provocando una diarrea secretoria profusa.

Clínica

ICD se define como la presencia de síntomas (usualmente diarrea) y un test positivo de toxina para *C. difficile* en materia fecal o hallazgos de pseudomembranas en la colonoscopia o histología. Generalmente está presente el antecedente de haber recibido ATB o antineoplásicos dentro de las 8 semanas previas al inicio del cuadro. Dependiendo del tiempo transcurrido desde el ingreso o al alta se clasifican en comunitarias, intrahospitalarias, asociadas a los cuidados de la salud o indeterminada (Figura 1).

ICD causa diarrea acuosa habitualmente y sanguinolenta con menor frecuencia. Generalmente se desarrolla dentro de las 48-72 horas de la infección. En ocasiones los síntomas pueden retrasarse hasta 2-3 meses. En algunas oportunidades una sola dosis de ATB puede conducir a una enfermedad severa. En raras ocasiones (menos de 1%) se puede presentar con íleo o distensión colónica, con mínima diarrea o sin ella. Otros eventos pueden producir

cambios en la flora colónica como colonoscopia o cirugía, quimioterapia, colitis por enfermedad inflamatoria intestinal. El inicio de diarrea, distensión abdominal o leucocitosis inexplicable en pacientes hospitalizados aún en ausencia de diarrea pueden reflejar una ICD. Generalmente la enfermedad afecta al colon y en muchos casos puede ser evidente la presencia de pseudomembranas, sin embargo en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosas, estos cambios pueden no estar presentes.

Dos factores influyen principalmente en la expresión clínica: la virulencia de la cepa infectante y la respuesta inmune del huésped. Una buena respuesta inmune contra *C. difficile* y sus toxinas, se asocia con una enfermedad menos severa. Muchos individuos que están colonizados con cepas patogénicas permanecen asintomáticos debido a la presencia de altos títulos de IgG antitoxina.

La diarrea puede presentarse con moco o sangre oculta en materia fecal, pero la presencia de melena o hematoquesia es rara. La fiebre y el dolor abdominal están presentes en menos de la mitad de los casos. Las manifestaciones extraintestinales como artritis o bacteriemia son raras.

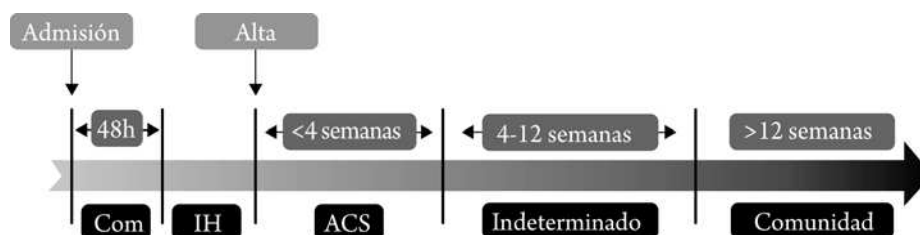


Figura 1. Infección asociada a la exposición de *Clostridium difficile*, en un línea de tiempo. Si el paciente comienza sus síntomas dentro de las 48 horas del ingreso hospitalario, es considerado como comunitaria (Com), luego de este período es intrahospitalaria (IH). Se denomina asociada a los cuidados de la salud si la sintomatología comienza dentro de las 4 semanas del alta. Indeterminada entre las 4 y 12 semanas del alta. Luego de las 12 semanas es considerada nuevamente comunitaria.

Complicaciones

La ICD se manifiesta generalmente como colitis leve a moderada. Pero puede progresar a fulminante en un 3-8% de los pacientes. Las manifestaciones típicas de esta última son: importante dolor abdominal difuso o en el hemiabdomen inferior, diarrea (puede ser leve en los pacientes con íleo), distensión, fiebre, hipovolemia, acidosis láctica, leucocitosis marcada ($> 40,000/\text{mm}^3$). Otras posibles complicaciones son megacolon tóxico, perforación intestinal, trastornos hidroelectrolíticos, falla renal, sepsis e incluso la muerte.

El compromiso del intestino delgado es inusual y sus potenciales factores de riesgo son: cirugía gastrointestinal previa (incluyendo resección colónica) y edad avanzada. Estos pacientes se pueden presentar con ileitis y alto débito por la ileostomía.

Factores de riesgo

Varios son los factores de riesgo (Tabla 1), entre ellos se destaca el uso de ATB. Ampicilina o amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina y fluoroquinolonas son los más frecuentes asociados a esta enfermedad. Pero casi todos los ATB, incluidos el metronidazol y la vancomicina, pueden estar asociados a esta patología.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones también está relacionado con un aumento en la incidencia de ICD.

Tabla 1. Población de riesgo para *Clostridium difficile***Paciente bajo tratamiento con:**

- Antibióticos
- Inhibidores de la bomba de protones, bloqueante histamínicos tipo 2
- Valaciclovir
- Quimioterápico

Pacientes con:

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Manipulación o cirugía gastrointestinal
- Edad avanzada
- Compromiso inmune (post-transplante)

Medio ambiente

- Estadía prolongada hospitalaria o en centros de cuidados.

Laboratorio

- Hipoalbuminemia
- Bajos niveles de antitoxina y anticuerpos B

Diagnóstico

El retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento es debido a que la diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) puede semejar a la otra diarreas causadas por ATB o enfermedades transmitidas por alimentos.

Laboratorio

El diagnóstico típico de DACD es a través de la detección de toxina A y/o B en las muestras de materia fecal. Debe realizarse solo ante la presencia de diarrea, a menos que se sospeche de íleo por *C. difficile*. La detección de su efecto citopático, es el mejor test disponible, puede detectar concentraciones de toxina entre 100 y 1000 veces menores que el enzimo inmunoensayo (EIE), pero tarda 48 horas en obtener los resultados. Actualmente la mayoría de los laboratorios utilizan el EIE para la detección de toxinas A o A y B, que es un método rápido; requiere una concentración entre 100 y 1000 pg. de toxina.

Es preferible el test que determina toxina A/B debido a que un 1 a 2% de los aislamiento en Estados Unidos son negativos para toxina A. La detección de toxinas es el método más importante pero su sensibilidad no es óptima. Una posible estrategia es usar EIA para detectar glutamato deshidrogenasa (GD) como tamizaje inicial que detecta rápidamente la presencia de *C. difficile* en la muestra y luego demostrar el efecto citotóxico en cultivos para confirmar en aquella que la GD fue positiva.

El cultivo solo detecta la presencia de *C. difficile* pero no la producción de toxinas. El test de ELISA para las toxinas A o A y B se realiza rápidamente (2 horas) y es altamente específico. Su sensibilidad va del 79-97% por lo que es prudente enviar al menos tres muestra para descartar la enfermedad si el test inicial fue negativo. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y el cultivo es más sensible que el EIE (Tabla 2).

La muestra apropiada debe ser acuosa, sin heces formes y llevada rápidamente al laboratorio. Debe refrigerarse a 4°C si no se procesa rápidamente. El hisopado rectal es inaceptable debido a que su resultado no es confiable, salvo en el paciente que se presenta con íleo sin diarrea. Debido a que el 10% o más de los pacientes hospitalizados pueden estar colonizados, la evaluación de toxinas en heces formes, puede disminuir la especificidad del diagnóstico. No está recomendado realizar un test en pacientes asintomáticos, ni para evaluar cura, excepto en estudios epidemiológicos.

Tabla 2. Diagnóstico por laboratorio de *C. difficile*

Test	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP	VPN
EIE	73	98	73	98
PCR en tiempo real	93	97	76	99
Cultivo celular	77	97	70	98
Cultivo anaerobio de cepas toxigénicas	100	96	68	100
GDH por EIA	93,5%	98%	91,6	98,5

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. EIE: enzimo-inmunoensayo. GDH: glutamato deshidrogenasa. EIA: enzimo inmunoanálisis.

Sigmoidoscopia-Colonoscopia

La endoscopia baja es una herramienta útil para el diagnóstico de *C. difficile*. Especialmente cuando: continúan los altos niveles de sospecha clínica a pesar de test de laboratorio negativo; es necesario un diagnóstico temprano, antes del resultado del laboratorio; falla terapéutica; sospecha de *C. difficile* y presentación atípica de la enfermedad como íleo, abdomen agudo, leucocitosis y diarrea.

La endoscopia no está indicada en pacientes con clínica clásica y ensayo de toxinas positivos y está contraindicada en pacientes con colitis fulminante por el riesgo de perforación. De utilizarse el método endoscópico, es de elección la colonoscopia ya que las pseudomembranas pueden estar limitadas al colon derecho.

En la endoscopia el hallazgo de las pseudomembranas son patognomónicas de la colitis asociada a *C. difficile*, pero no están presentes en todas las áreas del colon en muchos casos. Son placas elevadas blanquecinas o amarillas, mayores a 2 centímetros de diámetro, distribuidas al azar en la mucosa colorrectal que no pueden ser removidas por el lavado. Las toxinas causan disrupción del citoesqueleto, provocando úlceras superficiales en la mucosa intestinal que causan pérdidas de proteínas séricas y mucus. Otros hallazgos en la mucosa colónica incluyen: edema en la pared intestinal, eritema, friabilidad de la mucosa e inflamación con o sin pseudomembranas.

Sin embargo la visualización usando estos métodos detectan pseudomembranas en solo el 51 al 55% del los casos que son diagnosticados por clínica y laboratorio que incluyen cultivo positivo y toxina positiva.

Tratamiento

El tratamiento de la ICD puede ser estratificado dependiendo de la severidad de la enfermedad (Tabla 3).

Para obtener la cura permanente es necesario restaurar la microflora colónica normal. Por esto un 25% de los casos leves pueden ser manejados solo con la suspensión de ATB. Nunca se deben usar inhibidores del peristaltismo intestinal (ejemplo loperamida, atropina, opiáceos) ya que pueden predisponer a un megacolon tóxico. Cuando el cuadro es severo o se acompaña de complicaciones, el tratamiento debe iniciarse empíricamente con la sospecha clínica.

En 1983 antes de las epidemias virulentas de *C. difficile* el metronidazol y la vancomicina tenían una eficacia y tasa de recaída equivalente.

Las nuevas cepas de *C. difficile* pueden no responder adecuadamente al metronidazol a pesar de no detectarse resistencia en el laboratorio.

Metronidazol, vancomicina, teicoplanina, ácido fusídico, bacitracina, nitazoxamida, tolevamer, fidaxomicina han demostrado ser eficaces para ICD. Los agentes más estudiados han sido la vancomicina (125 mg 4 veces por día por 10-14 días) y el metronidazol oral (250 mg 4 veces por día o 500 mg 3 veces por día por 10-14 días) que son igualmente efectivos, pero en la ICD severa la vancomicina es superior. Los trabajos prospectivos de metronidazol (y vancomicina) no comparan tiempo de tratamiento mayor a 10 días. Sin embargo se reconoce que algunos pacientes pueden responder más lentamente al tratamiento y requerir un curso más prolongado (ejemplo 14 días). La formulación oral de vancomicina es más cara que el metronidazol y no está disponible en nuestro país, por eso se utiliza la formulación intravenosa para la administración por vía oral.

Actualmente la administración de probióticos no está recomendada como profilaxis primaria, debido a los pocos datos disponibles en esta instancia y al potencial riesgo de bacteriemia o funguemia.

El metronidazol administrado por vía oral se absorbe rápidamente y solo se encuentra en la materia fecal de un 6 al 15%. La concentración disminuye rápidamente luego de iniciado el tratamiento ICD, la media baja de 9,3 ug por gramo de heces líquidas a 1,2 ug en heces formes. El metronidazol es indetectable en materia fecal en pacientes portadores asintomáticos que fueron tratados. Por todo esto es poco racional la administración de un curso de metronidazol mayor a 14 días. Particularmente si la diarrea se resolvió.

Tabla 3. Clasificación y tratamiento inicial de infección por *C. difficile*

Clasificación	Clínica y laboratorio	Tratamiento	Recomendación
Episodio inicial, leve a moderado	Leucocitosis $\leq 15.000/\text{mm}^3$ y creatinina $< 1,5$ veces el valor inicial	Metronidazol 500 mg 3 veces por día, VO, por 10-14 días	A-I
Episodio inicial, severo	Leucocitosis $\geq 15.000/\text{mm}^3$ y creatinina $\geq 1,5$ veces el valor inicial	Vancomicina 125 mg, 4 veces por día, VO, por 10-14 días	B-I
Episodio inicial, severo y complicado	Hipotensión o shock, íleo, megalocolon	Vancomicina 500 mg 4 veces por día, VO o por sonda nasogástrica, más metronidazol 500 mg cada 8 horas IV. Si el íleo es completo, considerar enemas de vancomicina	C-III

Recurrencia

La mayoría se presenta dentro de los 7-14 días de finalizado el tratamiento, lo que sugiere recaída en lugar de reinfección. El ICD recurre en el 15-35% de los pacientes que tuvieron un episodio previo y en el 33-65% en aquellos con más de 2 episodios.

Los factores de riesgo más importantes son: historia de recurrencia, edad avanzada y pobre respuesta inmune (ejemplo: incapacidad de producir antitoxina A Ig M y/o Ig G).

La primera recurrencia puede ser tratada con el mismo ATB por 14 días. Pépin et al. compara las recurrencias luego del surgimiento de la cepa hiperproductora de toxina y demuestra que aún el metronidazol no es inferior a la vancomicina en el tratamiento de este episodio. Sin embargo las personas mayores, con alta leucocitosis y/o falla renal durante la primera recurrencia, se asocian con complicaciones y estas pueden beneficiarse potencialmente con un tratamiento en esta instancia con vancomicina.

Las estrategias de manejo de la recurrencia incluyen cursos repetidos de metronidazol o vancomicina, pautas de descenso o pulsos de vancomicina, agentes ligadores de toxina, uso de probióticos e inmunoterapia (Tabla 5).

Los pulsos de ATB, permiten a las esporas germinar y ser eliminadas posteriormente. Además deja restaurar la flora

colónica normal lo cual confiere una adecuada protección contra el *C. difficile*. El metronidazol no es recomendado como terapia prolongada, debido al riesgo de neuropatía periférica.

Un reciente trabajo de una serie de casos no controlados con múltiples recurrencia de ICD demuestran que el tratamiento con rifaximina (400 mg, 2 veces por día por 2 semanas) vía oral iniciada luego del curso de vancomicina y antes de la recurrencia de los síntomas curó a 7 de 8 pacientes.

Tabla 5. Tratamiento de la recurrencia por *C. difficile*

Primera recurrencia 14 día de metronidazol o vancomicina Considerar probióticos
Segunda recurrencia Dosis descendente de vancomicina - 125 mg 4 veces por día por 10-14 días - 125 mg 2 veces por día por 1 semana - 125 mg 1 veces por día por 1 semana - 125 mg cada 2 o 3 días por 2 a 8 semanas Considerar probióticos por un mes, iniciando al final de la segunda semana de tratamiento antibiótico
Tercera y subsiguientes recurrencias Pauta descendente de vancomicina, seguido de: 14 días de rifaximina, nitazoxanida o resinas ligadoras de toxinas Considerar un mes de probióticos, comenzando luego de la segunda semana de tratamiento antibiótico. Considerar inmunoglobulina endovenosa o bacterioterapia fecal Considerar bajas dosis crónicas supresivas con vancomicina oral en pacientes años y en aquellos con múltiples comorbilidades

Infección por *C. difficile* refractaria y fulminante

ICD refractaria es definida como la enfermedad que no responde al tratamiento con metronidazol y/o vancomicina. ICD fulminante se caracteriza por rápida progresión y traducción sistémica como leucocitosis, hipotensión, fallo renal, anasarca. En la práctica las enfermedades refractarias y fulminantes se superponen en muchas ocasiones. La ICD fulminante se puede presentar con dolor y distensión abdominal, más signos de sepsis. La diarrea puede ser mínima o estar ausente debido al íleo, lo que dificulta el diagnóstico y puede ser confundido con un abdomen agudo isquémico o perforación intestinal (5).

La vancomicina oral 500 mg cada 6 horas es el tratamiento de elección. En los pacientes con íleo o megalocolon, se puede adicionar metronidazol 500 mg cada 8 horas endovenoso. En aquellos con íleo completo la vancomicina se debe administrar en forma de enema (500 mg en 100 mg de solución salina cada 6 horas).

Considerar colectomía en aquellos pacientes severamente comprometidos. Demostró ser beneficiosa en pacientes mayores de 65 años, inmunocompetentes, con una leucocitosis mayor o igual a 20.000 células/uL o un lactato entre 2,2 y 4,9 mmol/L. Debe ser considerada antes de que el lactato sea mayor a 5mmol/L, debido a que luego el pronóstico es malo con o sin cirugía. La colectomía en estos pacientes reduce en un 78% el riesgo de morir. Si la indicación quirúrgica es necesaria, realizar una colectomía subtotal con preservación del recto. La mortalidad es mayor en pacientes mayores a 75 años, inmunosuprimidos, que requieren vasopresores durante el episodio, o con una leucocitosis mayor a 50.000 células/ul.

Otros Tratamientos

- **Antimicrobianos:** la Ramoplanina posee aceptable eficacia con limitada toxicidad pero es inferior a la vancomicina. La Rifaximina tiene una pobre absorción lo cual la hace segura, bien tolerada y con pocas interacciones, ha sido utilizada junto con la vancomicina en el tratamiento de la recurrencias y puede ser una opción en infecciones leves a moderadas con resistencia a metronidazol. Estudios recientes demuestran su gran

actividad in-vitro contra el *C. difficile* y que la resistencia por E test a la rifampicina, no predice la resistencia a rifaximina. Nitaxosanida parece ser tan efectivo como el metronidazol. Ácido fusídico posee una alta tasa de cura, pero también de recurrencia e intolerancia. La fidaxomicina es un nuevo macrólido que posee poca absorción intestinal, que ha demostrado ser tan efectivo como la vancomicina para el tratamiento de ICD con menor tasa de recurrencias posteriores al tratamiento y menor riesgo de colonización por enterococo resistente a la vancomicina.

- **Probióticos**, especialmente el *Saccharomyces boulardii* ha sido efectivo en prevenir la recurrencia. También se han utilizado bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. No han mostrado utilidad como terapia preventiva y no son efectivos como único tratamiento.
- **Bacterioterapia fecal**, se usan pequeñas cantidades de heces frescas de donantes sanos, diluidas en solución salina, filtrada y administradas por sonda nasogástrica.
- **Colesteramina y colestipol** han sido utilizadas solas o como terapia adyuvante pero su eficacia es pobre. Tolevamier es inferior a la vancomicina y metronidazol.
- **Inmunoglobulinas**: altos niveles de Ig G contra la toxina A, se asocian con protección. Inmunoglobulina endovenosa ha sido utilizada para tratar la infección recurrente. Aunque algunas respuestas favorables han sido reportadas, no hay ensayos randomizados, controlados disponibles.
- **Vacunación**: estudios preliminares con vacuna parenteral que contiene toxoide A y B, mostraron importante respuesta de antitoxina A en adultos sanos.

Prevención

La reducción en la prescripción de ATB reduce la tasa de infección aproximadamente en un 50%. La principal fuente de adquisición del *C. difficile* son los hospitales e instituciones de cuidados. El uso de alcohol en el lavado de manos es inefectivo contra las esporas de *C. difficile*. Solo el aislamiento de contacto con el uso de guantes, camisolín y el lavado de manos con clorhexidina demostró ser efectivo. Mantener las precauciones de contacto durante la duración de la diarrea. Está recomendada la limpieza de las habitación y los equipos con sustancias esporicidas como hipoclorito de sodio, óxido de etileno y glutaraldehído. La detección y tratamiento de los portadores asintomáticos no está recomendado. Todas estas estrategias deben ser combinadas con la educación continua del personal. La administración de probióticos como prevención primaria no está recomendada.

Bibliografía

1. Leffler DA, Lamont JT. Treatment of Clostridium difficile-associated disease. Gastroenterology. 2009 May;136(6):1899-912.
2. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. The Lancet infectious diseases. 2005 Sep;5(9):S49-S57.
3. Kelly CP. A 76-year-old man with recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea: review of C. difficile infection. Jama. 2009 Mar 4;301(9):954-62.
4. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile—more difficult than ever. The New England journal of medicine. 2008 Oct 30;359(18):1932-40.
5. Hedge DD, Strain JD, Heins JR, Farver DK. New advances in the treatment of Clostridium difficile infection (CDI). Therapeutics and clinical risk management. 2008 Oct;4(5):949-64.
6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2011;31: 31(5):431-55.
7. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. Gastroenterology. 2009 May;136(6):1913-24.
8. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol. 2009 Apr 7;15(13):1554-80.
9. Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8(1):17-26.
10. Johnson S, Kent SA, O'Leary KJ, Merrigan MM, et al. Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant clostridium difficile strain not detected by toxin A immunoassay. Ann Intern Med. 2001 Sep 18;135(6):434-8.
11. Snell H, Ramos M, Longo S. Performance of the TechLab C. DIFF CHEK-60 enzyme immunoassay (EIA) in combination with the C. difficile Tox A/B II EIA kit, the Triage C. difficile panel immunoassay, and a cytotoxin assay for diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea. J Clin Microbiol. 2004 Oct;42(10):4863-5.
12. Peterson LR, Manson RU, Paule SM, et al. Detection of toxigenic Clostridium difficile in stool samples by real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of C. difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis. 2007 Nov 1;45(9):1152-60.
13. Gerding DN, Muto CA, Owens RC, Jr. Treatment of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2008 Jan 15;46 Suppl 1:S32-42.
14. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011 3;364(5):422-31.
15. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis. 2007 Aug 1;45(3):302-7.
16. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to Clostridium difficile. Gut. 1986 Oct;27(10):1169-72.
17. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, Quick JN, Clabots CR, Peterson LR, et al. Treatment of asymptomatic Clostridium difficile carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1992 Aug 15;117(4):297-302.
18. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of Clostridium difficile-associated disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis. 2006 Mar 15;42(6):758-64.
19. Lamontagne F, Labbe AC, Haec O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. Ann Surg. 2007 Feb;245(2):267-72.
20. Patrick Basu P, Dinani A, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Hampole H, et al. Rifaximin therapy for metronidazole-unresponsive Clostridium difficile infection: a prospective pilot trial. Therap Adv Gastroenterol 2010; 3(4):221-5.
21. Jiang ZD, DuPont HL, La Rocco M, et al. In vitro susceptibility of Clostridium difficile to rifaximin and rifampin in 359 consecutive isolates at a university hospital in Houston, Texas. J Clin Pathol. Apr;63(4):355-8.
22. Miller M. Fidaxomicin (OPT-80) for the treatment of Clostridium difficile infection. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(9):1569-78.

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS DEL VIH/SIDA

Autores: Juan Pablo Stagnaro, María Alejandra Turri

Introducción

Desde el inicio de la epidemia, hace más de 25 años, mucho se ha avanzado en la Infección por Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Desde los reportes de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, en el año 1981 hasta la actualidad se pasó por dos fases: desde una enfermedad mortal, a una enfermedad crónica, aún no curable, pero controlable por medicación; y desde regímenes con múltiples pastillas, a la posibilidad de un comprimido diario¹.

La infección por VIH se puede dividir en tres estadios marcados: infección aguda, infección asintomática y etapa de Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Después de la entrada del virus al organismo hay un aumento de la carga viral plasmática y descenso del recuento de linfocitos T CD₄ (CD₄), en espejo a la misma; en esta etapa, que representa hasta el 1% de las consultas ambulatorias en Norteamérica, la diarrea es un motivo de consulta frecuente. Lo mismo ocurre con las manifestaciones tipo B de la infección por VIH.

Las manifestaciones más floridas se observan en la etapa de SIDA: pacientes con CD₄ menores a 200 células/mL o con eventos oportunistas. La diarrea parasitaria o la candidiasis orofaríngea son dos manifestaciones frecuentes; la diarrea es, a su vez, determinante de la calidad de vida y sobrevida. Desde la época de la Terapia antirretroviral (TARV) se ha observado un cambio en la sobrevida de los pacientes, pero aún en esta época el aparato gastrointestinal juega un rol importante en lo que adherencia respecta.

¿Cómo impacta el VIH sobre el tracto gastrointestinal?

El VIH produce una afección temprana en el aparato gastrointestinal (GI), desde daño directo por el mismo virus, hasta patologías oportunistas infecciosas y tumorales, consecuencia de la inmunosupresión causada por la depleción de los linfocitos T CD₄.

El aparato gastrointestinal es el reservorio más importante de tejido linfático. En el momento de la infección aguda, la replicación viral en el tejido linfático del aparato GI produce una traslocación bacteriana, con aumento del lipopolisacárido (LPS) capsular de los bacilos Gram negativos relacionados a la traslocación. Se han relacionado directamente niveles elevados de LPS con progresión de la enfermedad.

Manifestaciones orales

Presentes en 30% a 80% de los pacientes con VIH. Sólo el 10 % recibe tratamiento para las mismas. A partir de la era de la TARV hay una disminución del 12% de los eventos oportunistas.

Leucoplasia oral vellosa (LOV)

Se asocia al virus de Epstein Barr. Es una lesión blanca arrugada, en borde lateral de la lengua, obliga realizar diagnóstico diferencial con candidiasis oral, la LOV no se desprende ante el raspado con un baja-lenguas.

Úlceras orales

Principalmente por Cytomegalovirus (CMV). Entre otras etiologías se incluyen las idiopáticas (¿VIH?), úlceras aftosas, *Herpes simplex* (HSV), micóticas (*Histoplasma capsulatum*), *Candida* spp. El diagnóstico se alcanza mediante biopsia de la lesión e inmunofluorescencia para HSV.

Úlceras aftosas

Relacionadas con estadios avanzados de la enfermedad; son dolorosas, motivo por lo cual hace difícil la adherencia a la medicación TARV. Se localizan en la base de la lengua y pared posterior de la faringe.

- Diagnóstico: biopsia de la lesión y estudio anatomopatológico
- Tratamiento: corticoides (de dudosa utilidad) / talidomida (200 mg/día durante 4 semanas) y principalmente la instauración del tratamiento antirretroviral.

Muguet

La afección por *Candida* presenta 3 patrones principales:

- Queilitis angular
- Placas eritematosas
- Pseudomembranas: más fácilmente reconocida, placas blanquecinas fácilmente desprendibles con baja-lenguas; en el fondo se encuentran las placas eritematosas. Son indoloras; asintomáticas

Tratamiento:

- Tópico (muguet leve o primer episodio)
 - Nistatina buches - 200,000 a 400,000 UI, 5 veces al día.
- Sistémico (ante recurrencias, episodios severos o pacientes con recuentos de CD4 < 100 células/mL por el riesgo de desarrollar esofagitis).
 - Fluconazol - dosis de carga 200 mg; dosis de mantenimiento 100 mg/día por 10 días
Ante sospecha de mala adherencia - 750 mg única dosis.
 - Itraconazol - suspensión, 200 mg/día por 7 a 14 días

Sarcoma de Kaposi

Desde lesiones planas hasta tumorales color rojo vinosas a púrpuras (según antigüedad), vitropresión negativa (por neoformación de vasos). Diagnóstico diferencial con linfoma de mucosas. A pesar de ser lesiones potencialmente sangrantes necesita del diagnóstico anatomopatológico para iniciar el tratamiento quimioterápico. Concomitantemente al mismo se sugiere reinstaurar la inmunidad para alcanzar la máxima eficacia.

Disfagia y odinofagia

Siempre pensar en esofagitis y buscar la asociación con muguet. En casos de odinofagia severa sin muguet ni disfagia considerar esofagitis ulcerativa.

Esofagitis candidiásica

Es el tercer evento oportunista responsable del inicio de tratamiento antirretroviral. El muguet acompaña la esofagitis candidiásica con valor predictivo positivo: 90%, pero su ausencia no lo descarta. Puede ser hallazgo de la video endoscopia digestiva alta (asintomática). Los síntomas dominantes son dolor o disconfort retroesternal o disfagia.

- Tratamiento: sistémico, con fluconazol : dosis de carga 200 mg; dosis de mantenimiento 100 mg/día por 14 a 21 días posterior a la mejoría clínica.
- Itraconazol : 200 mg/día por 7 a 14 días. Monitorear transaminasas, debido al riesgo de hepatotoxicidad.
- Ante falta de respuesta se debe sospechar *Candida* no albicans, resistente a fluconazol (*C. glabrata* o *C. krusei*). Se puede optar por voriconazol, posaconazol, caspofungina y anfotericina B.

Metodología diagnóstica

La única forma de arribar al diagnóstico es mediante VEDA con toma de biopsias. Siempre se debe realizar el estudio anatomopatológico, porque el cultivo positivo de un hongo se considera colonización si no se acompaña de cambios histopatológicos a nivel de la mucosa.

Diarrea

Es predictor independiente de calidad de vida. Antes del advenimiento de la TARV dominaban ampliamente las causas infecciosas: parasitarias principalmente. Actualmente la misma TARV es una causa frecuente de diarrea: los inhibidores de la proteasa son causa principal (lopinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir).

Causas de diarrea asociada a VIH		
Parasitaria	Bacteriana	Viral
<i>Microsporidium</i> *	<i>Salmonella</i> *	<i>Cytomegalovirus (CMV)</i> *
<i>Cryptosporidium</i> *	<i>Campylobacter</i> *	<i>Herpes simplex</i>
<i>Isospora belli</i>	Manometría de alta resolución MAC	<i>Adenovirus</i>
<i>Giardia lamblia</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>Rotavirus</i>
<i>E. histolytica</i>	<i>Clostridium difficile</i>	Norwalk
<i>Leishmania</i> spp	<i>Shigella</i>	VIH
<i>B. hominis</i>	<i>Vibrio</i> spp	
<i>Cyclospora</i> spp	Sobrecrecimiento	
		Insuficiencia Pancreática
		<i>Cytomegalovirus</i>
		MAC
		Didanosine
		Pentamidine
Neoplasias	Fármacos	
Linfoma	Nelfinavir/Ritonavir*	
Sarcoma de Kaposi	LPV, ATZ, Nucleósidos	

* Causas más frecuentes

Ante el paciente con diarrea se debe considerar:

- Recuento de linfocitos T CD₄
- TARV, en particular inhibidores de la proteasa viral
- Forma de adquisición del VIH (hombres que tienen sexo con hombres)
- Comorbilidades

Y según los signos y síntomas se pueden agrupar las causas:

- CD₄ <100 células: *Cryptosporidium* spp., *Mycobacterium Avium Complex (MAC)*, CMV, *Isospora* spp, o *Microsporidium* spp
- Afección de intestino Delgado: MAC, *Cryptosporidium* spp, *Giardia*, o *Isospora belli*
- Diarrea acuosa severa : *Cryptosporidium* spp
- Afección colónica: CMV, *Herpes Simplex*, *Salmonella* spp, *Yersinia* spp, *Shigella* spp o *Campylobacter* spp
- Hemorragia digestiva baja: sarcoma de Kaposi y *Bartonella* spp

Diagnóstico

El objetivo es identificar causas tratables.

1. Aislamiento microbiológico

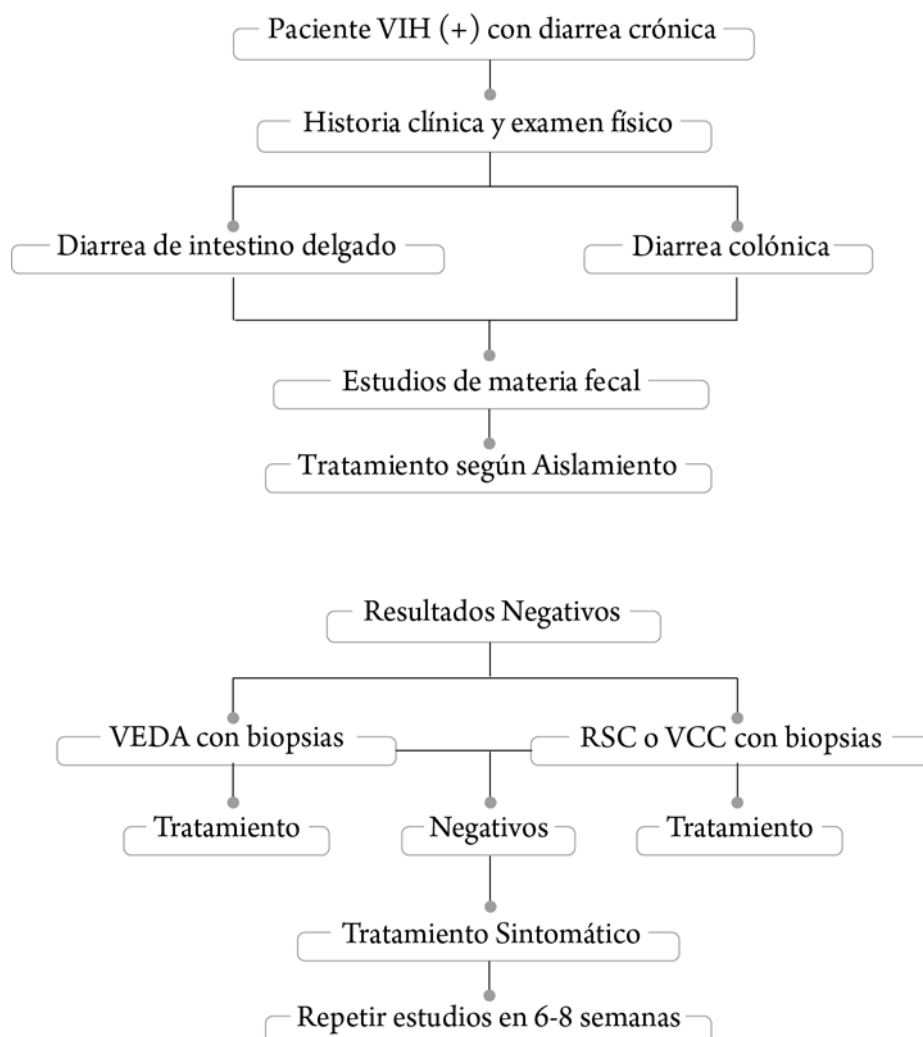
- Coprocultivo y Coproparasitológico (3 días mínimo) con tinciones de BAAR (*Cryptosporidium*, *Isospora* y *Cyclospora*), Tricómicas (*Microsporidium*), y búsqueda de toxina de *Clostridium*
- Hemocultivos para *Mycobacterias*: ante sospecha de MAC diseminada (paciente con síndrome febril prolongado, hepatoesplenomegalia y adenomegalias retroperitoneales)
- Tomar conducta expectante ante diarrea que se sospecha de intestino delgado (acuosas), con recuento de linfocitos T CD₄ cercano a lo normal

2. Endoscopia con toma de biopsias

- En inmunosupresión avanzada y diarrea persistente con fiebre: MAC, linfoma o microsporidiosis
- Colitis con cultivos negativos: CMV
- Primero realizar Rectosigmoidoscopia (RSC) con toma de biopsias; si no hay redito solicitar videocolonoscopia. Si esta última es negativa, se puede solicitar VEDA
- Solicitar VEDA ante la sospecha de afección de intestino delgado

3. Imágenes (Tomografía)

- Colitis: CMV, HSV, *Clostridium difficile*
- Adenopatías abdominales o hepatoesplenomegalia: MAC, tuberculosis, histoplasmosis y linfoma

**Tratamiento**

- Empírico
 - Nunca, a menos que el diagnóstico sea claro y amerite su rapidez
 - Muchos inician ante cultivos negativos y endoscopías no diagnósticas
 - ¿Qué tratan? *Giardia lamblia*, sobrecrecimiento bacteriano
 - ¿Con qué? Quinolonas o metronidazol
 - Es válido utilizar antidiarreicos para control sintomático
- Específico
 - La TARV mejora la calidad de vida al aumentar el nivel de linfocitos T CD₄. Y este aumento logra un mejor control de los distintos microorganismos
 - Respecto al tratamiento de la diarrea por *Clostridium difficile*, se remite a dicho capítulo
 - *Cryptosporidium*: Nitazoxanida 1 a 2 g/día por 14 días más TARV
 - Isosporidiasis: Trimetoprim/Sulfametoxazol
 - Ante diarrea asociada a los Inhibidores de las proteasas se puede indicar Carbonato de calcio 500 mg/12 horas por dos semanas
 - CMV: Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 horas (EV) por 3 semanas. Luego mantenimiento: 5 mg/kg por día. Foscarnet 60 a 90 mg/kg/ cada 8 horas (EV)

Bibliografía:

1. Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. HIV Medicine 2006. www.HIVMedicine.com. Flying Publisher. Paris, 2006.
2. Johns Hopkins POC IT Center, Gallant J, <http://www.hopkins-hivguide.org/diagnosis/index.html> Consultado el 14 de Febrero de 2011.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR Early Release 2009; 58[March 24, 2009]
4. Beatty GW. Diarrhea in Patients Infected with HIV Presenting to the Emergency Department. Emerg Med Clin N Am 28 (2010) 299-310.
5. Turner MJ, Angel JB, Woodend K, et al. The Efficacy of Calcium Carbonate in the Treatment of Protease Inhibitor-Induced Persistent Diarrhea in HIV-Infected Patients. HIV Clin Trials 2004;5(1):19-24.
6. Kotler DP. Evaluation of Diarrhea in the HIV-infected Patient. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy, Vol 4, No 2 (April), 2002; pp 71-76.
7. Siddiqui U, Bini EJ, Chandarana K, et al. Prevalence and Impact of Diarrhea on Health-related Quality of Life in HIV-infected Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. J Clin Gastroenterol 2007;41:484-490.

TBC INTESITAL

Autora: María Laura Garbi

Introducción

- Es la infección producida por *Micobacterium tuberculosis*
- Clásicamente era una patología de países en desarrollo, hoy en día representa un desafío diagnóstico en todo el mundo, fundamentalmente relacionada a la epidemia de VIH/SIDA
- La región íleo-cecal es la más frecuentemente comprometida, alrededor del 75% de los casos de tuberculosis (TB) gastrointestinal. Esto se relaciona a la mayor absorción y mayor cantidad de folículos linfáticos de la zona
- Puede afectar cualquier región del tubo digestivo, en orden de frecuencia son: colon, yeyuno, apéndice, duodeno, estómago, esófago y recto
- Sólo el 20 al 25% de los pacientes presentan TB pulmonar concomitante

Vías de contagio

Se proponen 4 vías diferentes

- Hematógena
- Ingestión de secreciones contaminadas
- Ingestión de leche no pasteurizada (en este caso el germen patógeno es el *Micobacterium bovis*)
- Continuidad (raro)

Clínica

Los signos y síntomas no son específicos; es necesaria la alta sospecha diagnóstica

- Dolor abdominal crónico (85-90%)
- Pérdida de peso (60-70%)
- Fiebre (35-50%)
- Diarrea (20%)
- Masa abdominal palpable (25-50%); generalmente se asocia a obstrucción o fistulas
- Náuseas y vómitos
- Hemorragia digestiva
- Perforación (poco frecuente)

Diagnóstico

- **Observación directa:** se evidencian los bacilos con la coloración de Ziehl-Nielsen. Son bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR)
- **Cultivo:** se requiere medios de cultivos especiales. Resultados en 3 a 8 semanas. Falsos negativos. Sensibilidad (S) 25 a 35%
- **Reacción en cadena de la polimerasa para TB (PCR):** S 83% y Especificidad (E) 95%
- **Prueba de la tuberculina:** presenta falsos positivos en individuos vacunados con la BCG; una prueba positiva tendrá más valor en un área con alta prevalencia de la enfermedad
- **Quantiferon:** es un estudio realizado con muestra de sangre del paciente. Mide la liberación de Interferon luego de la estimulación *in vitro* por antígenos de *M. tuberculosis*. Metaanálisis han demostrado S 70% y E 99% en individuos no expuestos a la BCG y 96% en vacunados
- **Hallazgos endoscópicos**
 - o Se dividen en tres tipos de lesiones
 - Ulceradas 60%
 - Hipertróficas 10%
 - Ulcero-hipertróficas 30%

Generalmente presenta afectación segmentaria, con menos de 4 segmentos comprometidos y compromiso de la válvula íleo-cecal. La afectación ileal exclusiva es inusual en la TB.

Las úlceras son las lesiones halladas con mayor frecuencia, suelen ser transversales al eje de la luz, con mucosa circundante eritematosa, nodular y/o edematosa. Las biopsias deben ser tomadas de sus bordes, y en un mínimo de 6. Las úlceras del intestino delgado suelen ser poco profundas, con bordes irregulares y geográficos, transversales a la luz y no mayores a los 2 cm.

Las lesiones hipertróficas se presentan como tumores o masas inflamatorias, con compromiso de los tejidos circundantes.

Puede encontrarse estenosis inflamatorias o cicatrizales y pseudopólipos.

- **Histología:** la lesión característica es el granuloma caseificante, también granulomas confluentes con células gigantes. Estos suelen encontrarse más frecuentemente en los ganglios regionales de las piezas quirúrgicas que en las biopsias de mucosa.

Diagnósticos diferenciales

- Enfermedad de Crohn
- Neoplasia
- Histoplasmosis
- Plastrón
- Citomegalovirus
- Yersinia
- Amebiasis

El principal diagnóstico diferencial a realizarse es con la Enfermedad de Crohn (EC)

Hallazgos endoscópicos	TB	EC
Menos de 4 segmentos afectados	+++	+
Lesiones perianales	-	+++
Afectación válvula ileocecal	+++	-
Úlceras transversales	+++	+
Úlceras longitudinales	+	+++
Úlceras aftoides	+	++
Patrón en empedrado	-/+	++
Cicatrices/Pseudopólipos	+	++

Presentación clínica	TB	EC
Diarrea	++	+++
Proctorragia	+	++
Fiebre	+++	+
Enfermedad perianal	-	+++

Hallazgos Histológicos	TB	EC
Granulomas confluentes	++	-
Necrosis caseosa	++	-

Tratamiento

No hay estudios controlados, los datos son extrapolados de otras formas de TB extrapulmonar

- **Fase inicial:**

isoniacida (H) + rifampicina (R) + pirazinamida (Z) + etambutol (E)

El etambutol puede ser reemplazado por estreptomicina.

En pacientes embarazadas no debe utilizarse estreptomycin y en pacientes VIH positivo es conveniente no usar estreptomycin.

La duración es de 2 meses en forma diaria, correspondiendo a 60 tomas (meses 1 y 2).

Esta fase termina a las 60 tomas solamente si en ese momento la baciloscopia es negativa.

• **Fase de continuación:**

isoniacida (H) + rifampicina (R)

Puede realizarse:

- En forma diaria, durante 4 meses (120 tomas)
- En forma intermitente (3 veces por semana), durante 4 meses (48 tomas), solamente si es supervisado

Se recomienda una fase de continuación de 7 meses con HR diario para los pacientes con HIV/SIDA.

• **Fase inicial**

Fármacos	Comprimido Triple acción (TA) Rifampicina 150 mg/Isoniacida 75 mg/ Pirazinamida 400 mg + Etambutol (E) 400 mg
Frecuencia	Diaria (60 tomas)
Duración	2 meses
Dosificación según peso <40 kg 40-55 kg >55 kg	2 comprimidos TA + 2 comprimidos E 3 comprimidos TA + 2 comprimidos E 4 comprimidos TA + 2 comprimidos E

• **Fase de continuación**

Fármacos	Comprimidos doble asociación (DA): Rifampicina 300 mg/ Isoniacida 150 mg	Comprimidos doble asociación (DA): Rifampicina 300 mg/ Isoniacida 150 mg + Isoniacida (H) 300 mg
Frecuencia	Diaria (120 tomas)	Supervisada: 3 veces/semana
Duración	4 meses	4 meses
Dosificación según peso <40 kg >40 kg	1 comprimido DA 2 comprimidos DA	1 comprimido DA + 1 comprimido H 2 comprimidos DA + 1 comprimido H

Bibliografía

- Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/ Diagnosis/ Management. 9° Ed. 2010. Elsevier.
- Horvath KD and Whelan RL. Intestinal Tuberculosis: Return of an Old Disease. Am J Gastroenterol 1998; 93: 692-6
- Almadi MA et al. Differentiating Intestinal Tuberculosis From Crohn's Disease: A Diagnostic Challenge. Am J Gastroenterol 2009; 104:1003-1012
- Lee YL et al. Analysis of Colonoscopic Findings in the Differential Diagnosis Between Intestinal Tuberculosis and Crohn's Disease. Endoscopy 2006; 38 (6): 592-597
- Programa Nacional de control de la tuberculosis. Normas técnicas 2009.

DISPEPSIA

Autores: Martín Sciarretta, Valeria Gonzalez

Definición

Dolor o malestar persistente o recurrente centrado en la parte superior del abdomen. Si bien etimológicamente dispepsia significa “mala digestión” este término no debe utilizarse ya que no necesariamente se debe a este trastorno y además genera confusión en los pacientes respecto a lo que padecen.

Epidemiología

- Representa el 2-3% de la consulta en medicina general y el 40% de la consulta gastroenterológica
- La prevalencia a nivel mundial varía entre 10-40% (mayor con síntomas coexistentes de enfermedad por reflujo esofágico (ERGE))
- **Argentina:** prevalencia del 30% (43% en presencia de síntomas típicos de ERGE asociados). El 9% de la población presenta superposición con el síndrome de intestino irritable (SII). La edad media de presentación es de 38 años. Factores de riesgo: síntomas psicosociales asociados, nivel educacional elevado y antecedentes familiares de enfermedades esofágicas o gástricas

Clasificación

1. Dispepsia no investigada
2. Dispepsia orgánica
3. Dispepsia funcional

Dispepsia no investigada

Síntomas de dispepsia sin realización de estudio complementario (fundamentalmente endoscópico) que permita descartar una causa orgánica. Las características de los síntomas y la edad no justifican la realización de los mismos.

Dispepsia orgánica

Síntomas de dispepsia con una causa orgánica que los justifique. Si la enfermedad mejora o se elimina, los síntomas dispépticos también mejoran o desaparecen.

Dispepsia funcional (DF)

Síntoma/s cuyo origen se encuentra en la región gastroduodenal, siendo estos síntomas la saciedad precoz, plenitud postprandial y el dolor o ardor epigástrico. No existe una causa orgánica que explique los síntomas, por lo que el diagnóstico es de exclusión. Es la causa más frecuente de dispepsia.

Criterios de Roma III para dispepsia funcional

Los criterios deben estar presentes en los últimos 3 meses, y haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico. Los subgrupos de dispepsia funcional son:

- A. Síndrome de dolor epigástrico
- B. Síndrome de distress postprandial

A. Síndrome de dolor epigástrico: Debe incluir todo lo siguiente:

1. Dolor o ardor localizado en el epigastrio al menos una vez a la semana
2. El dolor es intermitente
3. No generalizado o localizado en otra región abdominal o torácica
4. No se alivia con la defecación o eliminación de flatos
5. No reúne los criterios para desórdenes de la vesícula biliar o del esfínter de Oddi

Criterios de soporte

1. El dolor puede ser de tipo quemante (urente), pero sin componente retroesternal
2. El dolor frecuentemente se induce o alivia con la ingesta de comida, pero puede ocurrir en ayunas
3. Puede coexistir con el síndrome de distress postprandial

B. Síndrome de distress postprandial: Se define por la presencia de una o ambas:

1. Sensación molesta de plenitud postprandial que ocurre después de comidas de un volumen normal, al menos varias veces a la semana
2. Saciedad precoz que impide la terminación de una comida regular, por lo menos varias veces en la semana

Criterios de soporte

1. Distensión en el abdomen superior, náuseas postprandiales o eructos excesivos
2. El síndrome de dolor epigástrico puede coexistir

Fisiopatología de la dispepsia funcional

Los principales mecanismos postulados y su traducción sintomática son:

- Alteración de la acomodación gástrica: saciedad precoz, pérdida de peso
- Hipersensibilidad a la distensión gástrica: dolor epigástrico, eructos, pérdida de peso
- Retraso en el vaciamiento gástrico: plenitud postprandial, náuseas, vómitos
- Infección por *Helicobacter pylori*: dolor epigástrico
- Hipersensibilidad duodenal al ácido y a los lípidos

Etiología de la dispepsia**Más frecuentes:**

- 1 - Dispepsia Funcional 50%
- 2 - ERGE 25%
- 3 - Úlcera péptica 20%
- 4 - Consumo de alcohol o antiinflamatorios no estenoides (AINEs) 10%
- 5 - Neoplasias < 2%

Menos frecuentes:

Litiasis biliar, enfermedad celíaca (EC), cáncer de páncreas, pancreatitis crónica, disfunción del esfínter de Oddi, intolerancia a la lactosa, diabetes mellitus, isquemia intestinal, hipercalcemia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, entre otras.

Diagnóstico:**I. Anamnesis y examen físico**

- 1 - Síntomas y sus características
- 2 - Descartar ERGE y Síndrome de intestino irritable
- 3 - Consumo de fármacos y alcohol
- 4 - Características de la personalidad y situaciones de stress
- 5 - Clasificar la DF en 3 subgrupos: tipo dolor epigástrico, tipo distress postprandial, combinación de las dos anteriores
- 6 - Examen físico: buscar signos de alarma. Descartar dolor parietal

Signos y síntomas de alarma: hallazgos clínicos que aumentan la sospecha de enfermedad estructural y por ende necesidad de investigarla rápidamente:

Edad > 45 años	Tienen un alto VPN (>97%), pero con VPP pobre (<11%)
Anemia	
Hematemesis/melena	
Pérdida de peso inexplicada	
Vómitos persistentes	
Disfagia	
AHF de cáncer gástrico	
Antecedentes de úlcera péptica	
Cirugía gástrica previa	
Masa palpable, adenomegalias	
Fracaso terapéutico	

Consideraciones:

- La evaluación clínica no es un método confiable para diferenciar entre patología orgánica y funcional
- El cáncer gástrico es raro en < de 45 años
- La clasificación en subgrupos no es útil para diferenciar entre patología orgánica y funcional pero sirve para guiar el tratamiento inicial

II. Laboratorio general: se recomienda en la valoración inicial, a pesar de no haber sido validada su eficacia clínica

III. VEDA: en pacientes >45 años y/o con **síntomas de alarma**. Las 4 patologías a tener en cuenta en esta instancia por frecuencia e importancia son: cáncer gástrico, úlcera péptica, ERGE y dispepsia funcional

IV. Métodos complementarios: cuando no hay respuesta a los diferentes tratamientos para dispepsia considerar otros diagnósticos y pedir estudios en base a la sospecha clínica:

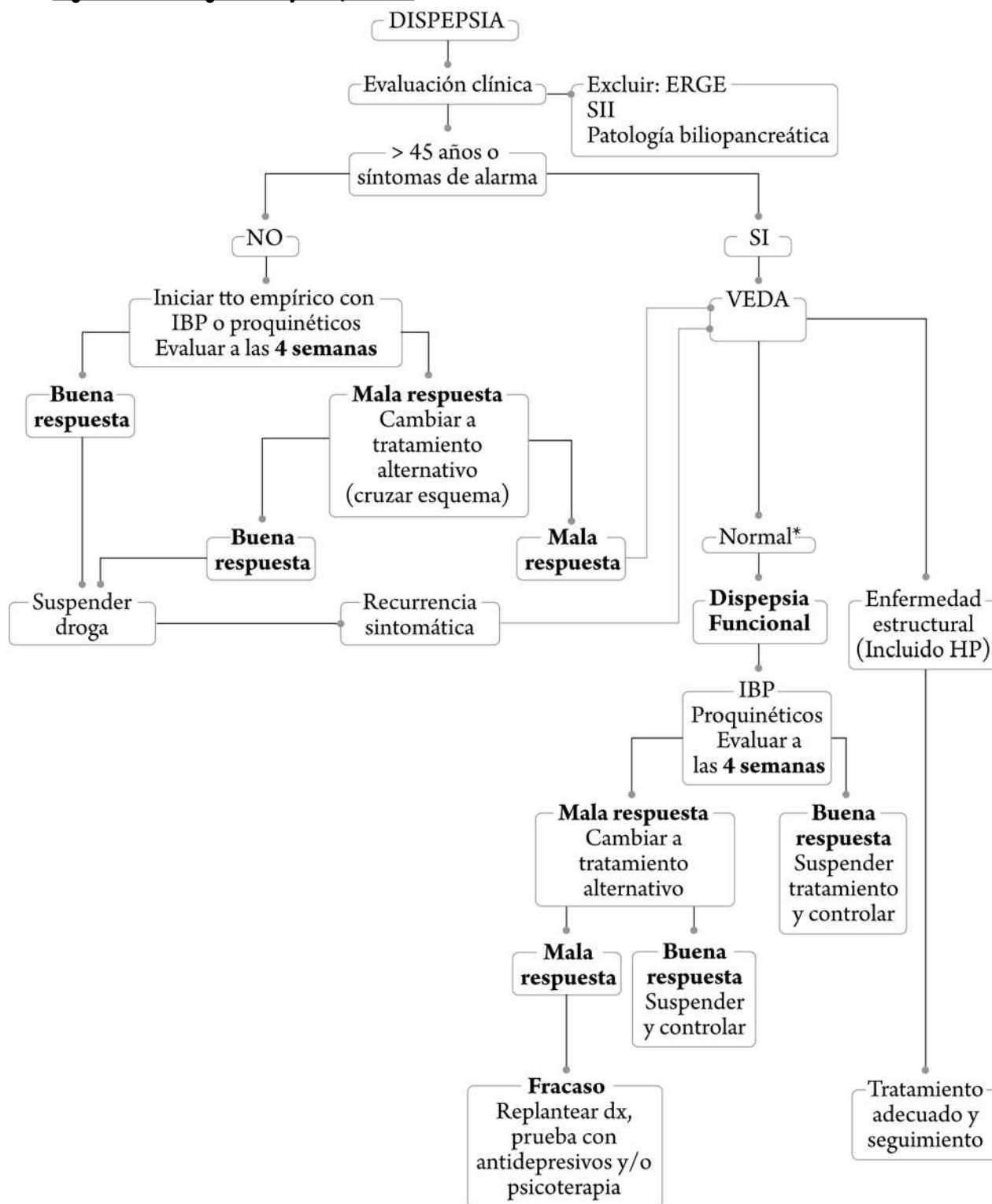
- a) Anticuerpos para EC, TSH, calcemia
- b) Ecografía abdominal cuando se sospecha patología hepatobiliar y pancreática
- c) TAC de abdomen cuando se sospecha patología pancreatobiliar
- d) Centellografía gástrica y manometría gastroduodenal en pacientes con vómitos frecuentes y VEDA normal en los cuales se sospecha alteración de la motilidad gástrica
- e) Si todo es negativo: consulta con profesional de salud mental

Dispepsia y Helicobacter Pylori (HP)

- Las guías americanas recomiendan testear y tratar el HP en la dispepsia no investigada (test no invasivo). Prevalencia de HP: 20%.
- En Argentina, la prevalencia de HP es alta (>60%), lo que implicaría un uso indiscriminado de ATB. Además, los test no invasivos para diagnóstico de HP no siempre están disponibles y son costosos.
- Testear y tratar al HP comparado con la supresión ácida empírica con IBP en el manejo inicial de la dispepsia no investigada, no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias.
- Por lo tanto el tratamiento empírico inicial es la terapéutica recomendada en los pacientes con dispepsia no investigada.
- La erradicación de la infección por HP en pacientes con dispepsia funcional muestra un modesto beneficio con un NNT: 12-17

Tratamiento de la dispepsia funcional

- **Reaseguro:** Transmitir seguridad al paciente de que los síntomas que padece no se deben a una enfermedad potencialmente mortal como cáncer. La **relación-médico paciente** es fundamental en la dispepsia funcional (al igual que en el SII).
- **Medidas higiénico-dietéticas:** dedicar un tiempo y espacio adecuado para la alimentación. Ingerir comidas más frecuentes y de menor cantidad. Disminuir ingesta de: tabaco, AINEs, grasas, café, picantes, alcohol.
- **Inhibidores de la bomba de protones (IBP):** Se recomienda iniciar con dosis estándar en los pacientes que refieren como síntoma principal el **dolor epigástrico**. Son superiores al placebo en el tratamiento de la dispepsia funcional (NNT: 7).
Tener en cuenta que la respuesta a placebo en la DF es del 20-60%.
- **Proquinéticos:** Se indican en los pacientes con síntomas de **distress postprandial**. Entre ellos metoclopramida y domperidona, 10 mg 30 minutos antes de las comidas. Efectos adversos: son infrecuentes e incluyen cefalea, somnolencia, vértigo, hiperprolactinemia, extrapiramidalismo. Cinitapride 1 mg 3 veces/d demostró mayor eficacia que el placebo.
- **Antidepresivos:** Ante el **fracaso** de los anteriores y/o **coexistencia de síntomas depresivos**. Amitriptilina 50 mg/d demostró una tasa de respuesta hasta del 70% independientemente de la presencia o no de síntomas depresivos asociados. Latencia de acción de 2 semanas. Efectos adversos: constipación, aumento de peso y otros efectos adversos anticolinérgicos (retención urinaria, sequedad bucal, glaucoma). Los agentes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se han utilizado con efectos similares.
- **Psicoterapia:** Los trastornos psicológicos contribuyen a la severidad de los síntomas, por lo cual deberían ser derivados al especialista en salud mental todos aquellos pacientes con trastornos de la motilidad gastrointestinal (en especial dolorosos) que no responden al tratamiento farmacológico o aquellos con trastornos emocionales asociados. La psicoterapia cognitivo-conductual, la psicodinámica-interpersonal y la hipnoterapia han demostrado resultados favorables.

Algoritmo de diagnóstico y terapéutica

*Replantear diagnóstico y evaluar la necesidad de otros métodos complementarios

Bibliografía:

1. Loyd R, Mc Clellan D. Up date on the evaluation and management of functional dyspepsia. *American Family Physician*. 2011; 83(5):547-552.
2. Olmos J, Pogorelsky V, Tobal F et al. Uninvestigated dyspepsia in Latin America. A population-based study. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1922-29.
3. Talley NJ, M.D. Guidelines for the management of dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100:2324-2337.
4. Olmos J, Guzmán M. Dispepsia funcional. Tópicos de motilidad digestiva para clínicos. CIDEMO. 2012; 33-43.
5. Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1753-1755.
6. Spiegel B, Vakil N, Ofman J. Dyspepsia management in primary care. Analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002; 122(5):1270-85.
7. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006; 130:1377-1390.
8. Tack J. Dyspepsia. Capítulo 13. En Feldman M, Friedman E, Brandt L, eds. *Sleisenger and Fordtrand's. Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010.
9. Lacy B, Talley N, Camilleri M. Functional Dyspepsia: Time to Change Clinical Trial Design?. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2525-2529.
10. Brun R and Kuo B. Functional dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010; 3(3):145-64.
11. Harmon RC and Peura DA. Evaluation and management of dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010 (2):87-98.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of *Helicobacter Pylori* infection-The Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012; 61:646-664.
13. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004; 127:1239-1255.
14. Solé L, Bernstein S. Uso y manejo de la psicoterapia y los psicofármacos en el tratamiento de los Trastornos Funcionales Gastrointestinales (TFGI). Tópicos de motilidad digestiva para clínicos. CIDEMO. 2012; 83-89.
15. Saad R, Chey W. Review article: current and emerging therapies for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24:475-492.

NAUSEAS Y VÓMITOS

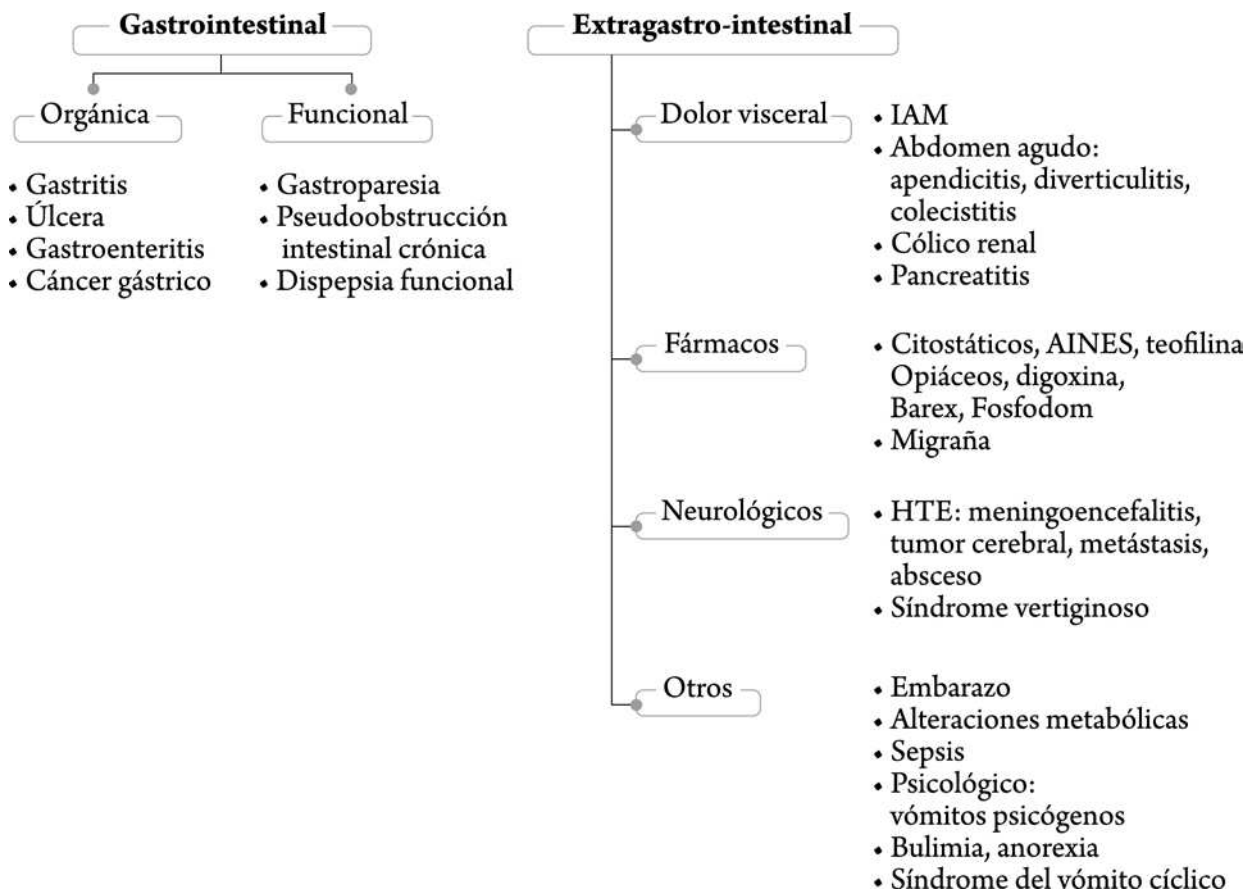
Autores: Joaquín Epele, Nelson Condado

Definición

- Náusea: sensación desagradable de vómito inminente
- Vómito: expulsión energética, repetida y retrógrada del contenido gástrico hacia la boca asociado a contracción de los músculos de la pared abdominal, diafragma y laringe

Causas

1. Obstructiva: obstrucción a nivel del píloro, intestino delgado o colon.
2. No obstructiva:



Interrogatorio

1. **Duración:** si es agudo (3 a 4 días) descartar causas que representan una urgencia como por ejemplo: abdomen agudo quirúrgico (obstructivo o inflamatorio), sepsis, hipertensión endocraneana; si lleva más de un mes de evolución sin repercusión general pensar en vómitos psicógenos o funcionales.
2. **Síntomas de obstrucción intestinal:** dolor, distensión y detención del tránsito.
3. **Contenido:**
 - Alimentos sin digerir: acalasia o divertículo de Zenker
 - Alimentos que llevan más de 24 hs de ingeridos: síndrome pilórico, gastroparesia
 - Bilioso: descarta la obstrucción pilórica. Ocurre luego de múltiples episodios de vómitos

- Abundante moco: irritación de mucosa gástrica
- Fecaloide: obstrucción intestinal o fistula entero-colónica

4. Relación cronológica entre el vómito y las comidas:

- Si ocurre durante la comida o inmediatamente al terminar: vómito psicógeno
- Si ocurre varias horas después: síndrome pilórico o gastroparesia
- Vómitos matinales: alcoholismo

5. ¿Alivia el dolor? SÍ: origen gástrico; NO: origen no gástrico

6. Medicamentos: que ingiere y relación cronológica entre la administración del medicamento y la aparición de los vómitos

0. FUM (fecha de última menstruación)

Orientación diagnóstica en base a los síntomas asociados y antecedentes

- Vómitos + dolor + distensión → abdomen agudo obstructivo
- Epigastralgia + melena + vómito con sangre: úlcera péptica, cáncer gástrico (realizar endoscopia alta)
- Vómitos + disfagia intermitente + constipación severa de largo tiempo de evolución → pseudoobstrucción intestinal crónica
- Vómitos + dolor abdominal agudo + fiebre + signos de peritonismo → abdomen agudo inflamatorio: análisis de laboratorio, RX de abdomen de pie y acostado +/- ecografía abdominal +/- TAC de abdomen
- Vómitos + signos y síntomas neurológicos → cefalea, alteración del estado de conciencia, signo de foco motor: Hipertensión endocraneana: análisis laboratorio, punción lumbar, TAC o RMN de encéfalo
- Vómitos + foco infeccioso → sepsis
- Vómitos + atraso menstrual → embarazo: solicitar subunidad β de GCH

Vómitos psicógenos

Lleva más de 30 días de evolución, pueden ser continuos o intermitentes, se acompaña de síntomas de ansiedad o depresión, ocurren durante la comida o inmediatamente al finalizar, apetito conservado, no tiene náuseas, puede abolir los vómitos, no presenta signos de alarma y los estudios complementarios son normales.

- Vómitos + episodios de ingesta voraz + alteración de la imagen corporal → bulimia

Síndrome de Vómitos Cíclicos

Episodios de náuseas y vómitos de gran intensidad que puede durar desde horas a varios días separados por intervalos libres de síntomas, generalmente los pacientes presentan de 6 a 20 episodios por año, pueden presentar migraña cefálica o migraña abdominal.

Cuadro clínico

Presenta cuatro fases:

1. **Fase interepisódica:** libre de síntomas
2. **Fase prodrómica:** anorexia, letargia, palidez, náuseas, a veces un aura visual
3. **Fase de vómitos:** náuseas, vómitos y arcadas, son incapacitantes, promedio de 11 vómitos por hora y una duración de 24 horas
4. **Fase de recuperación:**
El 68 a 80 % de los ataques están asociados a mecanismos disparadores: infección (41%), estrés psicológico (34%), estrés físico (18%), sueño inadecuado, período postmenorrea y dieta (chocolate, queso, conservantes).

Criterios Diagnósticos de ROMA III

Episodios de vómitos en los últimos 3 meses con inicio al menos en los últimos 6 meses:

1. Episodios de vómitos que duran menos de una semana.
2. 3 o más episodios por año.
3. Ausencia de náuseas y vómitos entre los episodios.
4. Ausencia de alteraciones metabólicas, gastrointestinales, neurológicas y bioquímicas.
5. Criterios de soporte: historia personal o familiar de migraña.

Tratamiento

El tratamiento se aplica de acuerdo a la fase en que se encuentra el paciente:

1. **Fase interepisódica:** tratamiento preventivo, se puede probar con propranolol, amitriptilina, ciproheptadina, sumatriptan.

2. **Fase prodrómica:** tratamiento para abortar el episodio de vómito, ondasetron +/- prometazina + benadryl. Se pueden asociar a benzodiacepinas.
3. **Fase de vómitos:** colocar una vía EV, corregir los trastornos hidroelectrolíticos, administrar ondasetron + lorazepam EV, si no mejora sedar al paciente con clorpromazina + benadryl.

Gastroparesia

Cuadro clínico producido por un retraso del vaciamiento gástrico en ausencia de una obstrucción mecánica.

Manifestaciones clínicas

Náuseas, vómitos, saciedad precoz, plenitud postprandial, con menor frecuencia distensión abdominal, pirosis, formación de bezoares (concreción organizada de residuos de alimentos no digeridos).

Causas más frecuentes

- Idiopática
- Diabetes
- Post cirugía gástrica
- Enfermedad de Parkinson
- Colagenopatías
- Pseudo-obstrucción intestinal crónica
- Misceláneas

Diagnóstico de Gastroparesia

1. Centellografía
2. Manometría antro-duodenal
3. Electrogastrografía

1. Centellografía de vaciamiento gástrico de fase sólida: se le da al paciente un alimento constituido por tostadas, mermelada y huevo mezclados con tecnecio 99. El diagnóstico se hace cuando la retención gástrica es > 60% a las 2 horas y > 10% a las 4 horas.

2. Manometría antroduodenal (MAD): en la gastroparesia se pierde el patrón normal del complejo motor migratorio, hay reducción de las contracciones antrales y en ocasiones espasmo del píloro. Por otro lado permite descartar compromiso miopático o neuropático del intestino delgado.

3. Electrogastrografía (EGG): mide la actividad de las ondas lentas a través de electrodos colocados sobre la piel. El patrón de ondas normal consiste en 3 ciclos por minuto con aumento de la amplitud de las ondas luego de la ingesta de nutrientes o agua. Se considera disritmia cuando el trazado esta alterado durante más del 30% del registro del EGG.

Disrritmias gástricas:

- Taquigastria: > 4 ciclos / minuto
- Bradigastria: < 2 ciclos / minuto
- Falta de aumento de la amplitud de las ondas luego de la ingesta de alimentos

Tratamiento

Se ha propuesto una clasificación basada en la severidad de los síntomas para orientar la elección del tratamiento.

1. **Gastroparesia leve:** síntomas intermitentes, fácilmente controlables, mantiene el peso y el estado nutricional. Se trata con dieta evitando alimentos que retrasan el vaciamiento gástrico.
2. **Gastroparesia compensada:** síntomas moderados, continuos, exacerbaciones infrecuentes que requieren internación. El tratamiento incluye dieta y proquinéticos +/- antieméticos.
3. **Falla gástrica:** síntomas severos, no responden a la medicación, no pueden mantener el estado nutricional, requieren internaciones frecuentes. El tratamiento comprende hidratación EV, proquinéticos y antieméticos endovenosos, nutrición enteral o parenteral y a veces tratamiento endoscópico o quirúrgico.

• **Dieta:** ingerir varias comidas al día de pequeño volumen, consistencia líquida o blanda, evitar comidas ricas en fibra y en grasas. En pacientes diabéticos controlar bien la glucemia para evitar el efecto inhibidor de la hiperglucemia sobre el vaciamiento gástrico.

• Proquinéticos:

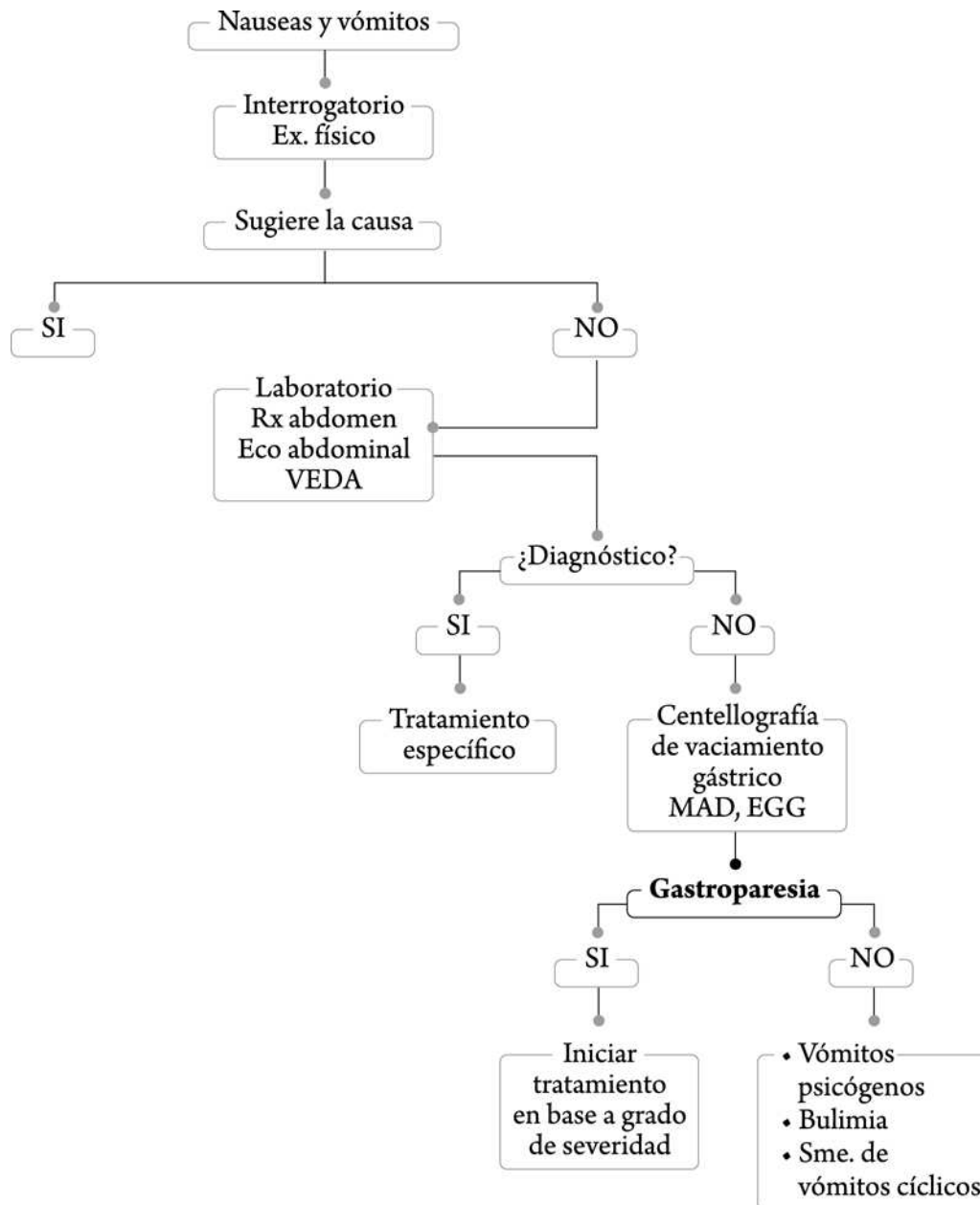
- Metoclopramida: administrar 10 a 30 mg, 30 minutos antes de las comidas y al acostarse. Puede administrarse por vía oral, EV, ó sublingual.

- Domperidona: 10 a 30 mg, 30 minutos antes de las comidas y al acostarse.
- Eritromicina: 250 mg 3 veces por día, vía oral o EV.
- **Antieméticos:** no tienen actividad proquinética, actúan uniéndose a receptores y antagonizando la función de receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT3 localizados en la zona quimiorreceptora gatillo del bulbo. Fenotiazinas: proclorperazina, clorpromacina, trifluoroperazina, ondasetron. Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina. Los antieméticos son usados principalmente para profilaxis y tratamiento de las náuseas producidas por neoplasias, radiación, citostáticos, opiáceos y anestésicos generales.
- **Tratamiento endoscópico:** inyectar 150 a 200 u. de toxina botulínica en el píloro.
- **Tratamiento quirúrgico:** existen diferentes técnicas, su eficacia para controlar los síntomas es del 30 a 50%.
 - Colocación de un neuroestimulador gástrico implantable
 - Píloroplastia
 - Gastroenteroanastomosis
 - Gastrectomía subtotal
- **Nutrición enteral o parenteral:** está indicada en pacientes refractarios al tratamiento médico, con síntomas severos que requieren frecuentes internaciones y tienen una pérdida de peso > 10 % en 6 meses. La vía de elección es la enteral pero si el paciente presenta intolerancia indicar nutrición parenteral.
- **Tratamiento psicológico:** la gastroparesia crónica trae problemas psicológicos que incluyen ansiedad, depresión y somatización, el rol del psicólogo no ha sido bien definido pero existen pequeños estudios que reportaron beneficios con *biofeedback* o hipnosis.

Náuseas y Vómitos: Tratamiento General

1. Corregir el estado hidroelectrolítico
2. Tratamiento según etiología:
 - Úlcera péptica : IBP + proquinéticos
 - Obstrucción intestinal: sonda nasogástrica + tto quirúrgico
 - Síndrome vertiginoso: dramamine o benadryl + metoclopramida +/- lorazepam
 - Sepsis: ATB + metoclopramida
 - Gastroparesia: dieta, proquinéticos, antieméticos, tratamiento endoscópico, quirúrgico, nutrición enteral o parenteral
 - Síndrome de vómito cíclico: realizar tratamiento en base a la fase en que se encuentra el paciente
 - Náuseas y vómitos asociados a quimioterapia y radioterapia: ondasetron 32 mg EV o 24 mg VO 30 minutos antes de la QT + dexametasona 4 mg o metoclopramida 2 mg c/ 2 a 4 hs + dexametasona 4 mg
 - Hiperémesis gravídica: proclorperazina 5 a 10mg IM o clorpromacina 10 a 25 mg VO, o metoclopramida SL o EV + dexametasona o metilprednisolona EV

Algoritmo de Manejo de Náuseas y Vómitos



Bibliografía

1. The Incidence of Cyclic Vomiting Syndrome in Children: Population-Based Study. *AJG*, Volume 103, Issue 4, Pages 991-995, Apr 2008, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007
2. Cyclic Vomiting Syndrome: What a Gastroenterologist Needs to Know *The American Journal of Gastroenterology*, Volume 102, Issue 12, Pages 2832-2840, Dec 2007
3. Cyclic vomiting syndrome in adults pages 269–284 April 2008 - Vol. 20 Issue 4 Pages 263-429 *Neurogastroenterology & Motility*
4. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466–79
5. Sanger GJ, Andrews PL. Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge. *Auton Neurosci* 2006; 129:3–16.
6. Hasler WL, Chey WD. Nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2003; 125: 1860–7.
7. Gastric myoelectrical activity and its relationship to the development of nausea and vomiting after intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation *The American Journal of Gastroenterology*, Volume 96, Issue 10, Pages 2873-2881, Oct 2001
8. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: Review of Pharmacology and Clinical Applications in Gastroenterology. *The American Journal of Gastroenterology*, Volume 102, Issue 9, Pages 2036-2045, Sep 2007.
9. Scorza K, Williams A, Phillips D. Evaluation of nausea and vomiting. *American family physician*. July 1, 2007 volume 76, Number 1.
10. Hasler W. Gastroparesis – Current Concepts and Considerations. *Medscape J Med*. 2008; 10(1):16.

CONSTIPACIÓN CRÓNICA

Autores: Gustavo Bello, María Laura Garbi

Definición

La constipación es un síntoma definido como evacuaciones insatisfactorias, caracterizado por deposiciones infrecuentes (menos de 3 por semana), dificultad en el pasaje de la materia fecal o ambos.

Epidemiología

Presenta una prevalencia del 5-21% en Latinoamérica, siendo más frecuente en mujeres (2-3:1), en mayores de 65 años y en población de bajo nivel socio-económico.

En la Argentina se evidenció una prevalencia de 9.4% aproximadamente.

Constipación primaria, funcional o idiopática

Para su diagnóstico se deben excluir primero las causas secundarias y cumplir con los criterios de ROMA III.

Criterios de ROMA III

Debe incluir dos o más, presentes en al menos 3 de los últimos 6 meses:

- Esfuerzo evacuatorio por lo menos en el 25% de las deposiciones
- Heces duras por lo menos en el 25% de las deposiciones
- Sensación de evacuación incompleta por lo menos en el 25% de las deposiciones
- Sensación de bloqueo anal
- Maniobras manuales para lograr la evacuación rectal por lo menos en el 25% de las veces
- 2 deposiciones o menos por semana

Clasificación

Las causas primarias se dividen según el tiempo de tránsito colónico con marcadores radiopacos. En dicho estudio se administra una cápsula con 24 marcadores y se realiza una radiografía de abdomen al quinto día.

Se considera normal la retención de hasta 5 marcadores (20%). Se clasifica en:

- Constipación con tránsito normal (50%)
- Obstrucción del tracto de salida -OTS- (30%)
- Constipación con tránsito lento e inercia colónica (20%, de las cuales 40% son secundarios a OTS)

Constipación secundaria

Enfermedades sistémicas		
Endócrino-Metabólicos	Musculares/Colagenopatías	Neurológicos/Psiquiátricos
• Diabetes Mellitus • Hipotiroidismo • Hipercalcemia • Hipokalemia • Hipomagnesemia • Uremia • Deshidratación • Porfiria • Embarazo • Panhipopituitarismo • Intoxicación por metales pesados	• Amiloidosis • Esclerodermia • Dermatomiositis • Distrofia miotónica	• Enf. de Hirschprung • Enf. de Chagas • Enf. de Parkinson • Neurofibromatosis • Ganglioneuromatosis • Neuropatía autonómica • Esclerosis múltiple • Lesiones medulares • Eventos cerebro-vasculares • Depresión • Demencia
Enfermedades estructurales digestivas		
Colon	Recto	Ano
• Tumores • Enf. diverticular con estenosis • Colitis isquémica • Estenosis extraluminales • EII • Megacolon	• Tumores • Estenosis post-quirúrgicas • Prolapso rectal	• Fisuras • Estenosis • Fístulas • Hemorroides
Fármacos		
• AINEs • Antiespasmódicos • Antidepresivos • Antipsicóticos • Antiparkinsonianos • Antihistamínicos (difenhidramina)	• Suplementos de Hierro • Suplementos de Calcio • Antiácidos (hidróxido de aluminio, carbonato de calcio) • Antagonistas de 5HT3	• Opiáceos (morfina, codeína) • Antihipertensivos • Antagonistas de Calcio (diltiazem, verapamilo) • Anticonvulsivantes (hidantoína)
Misceláneos		
• Dieta pobre en fibra • Depleción de líquidos	• Inmovilidad	• Enfermedad articular degenerativa

Diagnóstico

Anamnesis:

- Confirmar el cumplimiento de los criterios de ROMA III e identificar signos o síntomas que sugieran causas secundarias de constipación
- Evaluar la presencia de síntomas de alarma: comienzo reciente, pérdida de peso, anemia, hematoquecia, antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal, test de sangre oculta en materia fecal positivo, constipación severa y persistente que no responde al tratamiento, constipación de reciente inicio en pacientes añosos sin evidencia de posible causa primaria
- Estadificar con la escala de Bristol las características de la materia fecal del paciente
- Tiempo de evolución

- Antecedentes personales patológicos, hábitos, medicación
- Asociación con otro trastorno funcional (por ej. síndrome de intestino irritable)

Examen físico:

- Inspección anal y región perianal: pesquisar la presencia de fístulas, fisuras, hemorroides; evaluación del reflejo ano-cutáneo y sensibilidad local, descenso perineal
- Tacto rectal: tonicidad del esfínter, signos de contracción paradójica (disinergia), dolor a la palpación del músculo elevador del ano (síndrome del elevador del ano), masa palpable

Escala de Bristol

Tipo 1		Grumos separados y de consistencia aumentada, en forma de óvalos
Tipo 2		Forma tubular, pero grumosa
Tipo 3		Forma tubular con múltiples grietas en la superficie
Tipo 4		Forma tubular con superficie lisa y suave, como serpiente
Tipo 5		Pequeños acúmulos blandos, como gotas, de bordes bien definidos, consistencia blanda
Tipo 6		Trozos algodonosos con bordes desflecados, materia fecal pastosa
Tipo 7		Heces totalmente acuosas, sin elementos sólidos

Interpretación:

Los tipos 1 y 2 representan heces duras de tránsito lento (constipación).

Los tipos 3, 4 y 5 heces blandas, tránsito regular.

Los tipos 6 y 7 heces como puré o líquidas, tránsito muy rápido (diarrea).

Estudios complementarios

• Generales

1. **Laboratorio:** hemograma, glucemia, función renal, ionograma, calcemia, TSH.

2. **Colonoscopia:** ante la presencia de síntomas de alarma o en pacientes mayores de 50 años de edad (población con riesgo promedio) se debe descartar patología orgánica.

Nota: la Sociedad Británica de Gastroenterología recomienda realizar a todo paciente que consulta por constipación un laboratorio general con TSH. La Asociación Americana de Gastroenterología recomienda comenzar con tratamiento empírico y evaluar respuesta, excepto que el paciente tenga sintomatología sugestiva de patologías que predispongan a constipación o sea refractario al tratamiento médico.

• Específicos

1. **Manometría ano-rectal:** estudia la actividad sensitivo-motora del segmento ano-rectal. Consiste en la

colocación de una sonda rectal con balón, conectada a un manómetro. Se evalúa tono del esfínter anal (predominantemente interno – EAI), máxima concentración voluntaria del externo (EAE), reflejo recto-anal inhibitorio (RRAI), sensibilidad y relajación durante el pujo.

Método de elección para descartar disinergia del piso pélvico en los pacientes con OTS.

- **2. Test de expulsión del balón:** se infla un balón de silicona intra-rectal con 50 ml de agua y si no logra la expulsión en 60 segundos es sugestivo de OTS. Discrimina muy bien a los pacientes que se pueden beneficiar con *biofeedback*.
- **3. Videodefecografía:** estudio dinámico en el que se inyecta material de contraste de consistencia similar a materia fecal blanda. El paciente se sienta sobre un contenedor radiolúcido y se toman radiografías o video durante la radioscopia con el paciente en reposo, contrayendo el esfínter o realizando el pujo. Evalúa la funcionalidad del complejo ano-recto y su anatomía, permitiendo diagnosticar prolapso rectal, rectocele, descenso pelviano y ángulo ano-rectal.

Tratamiento

Medidas higiénico-dietéticas

1. Educación
2. Abundante ingesta de líquido (2-3 l de agua por día)
3. Ingesta de fibra soluble alimentaria (20-30 g/día)
4. Ejercicio físico aeróbico regular

Pacientes que no responden a los 30-45 días, deben ser referidos para realización de test funcionales (tiempo de tránsito colónico + manometría anorectal con test de expulsión del balón).

Tratamiento farmacológico

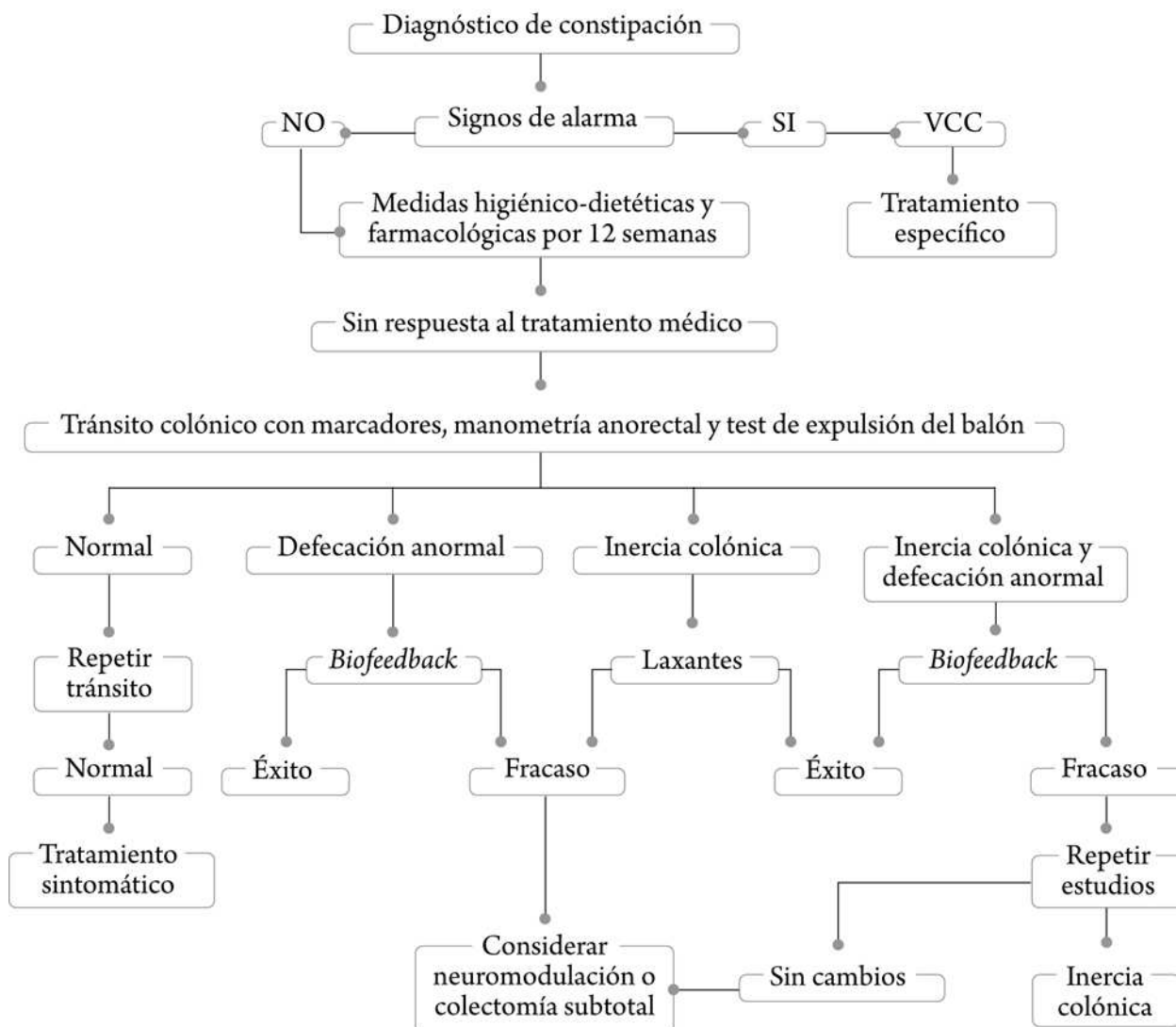
1. **Agentes formadores de volumen:** polímeros orgánicos que retienen agua en la materia fecal.
 - **Psyllium:** 1 cucharada 1-3 veces/día. Aumenta la frecuencia y mejora la consistencia de las deposiciones (recomendación grado B)
 - **Salvado de trigo:** faltan estudios para conocer su efectividad, pero no se han reportado efectos adversos como distensión abdominal lo que limita su uso
2. **Agentes ablandadores de materia fecal:** hay datos insuficientes para recomendar su uso (grado B).
 - **Docusato de sodio y docusato de calcio**
3. **Laxantes osmóticos:** contienen moléculas no absorbibles que generan gradiente osmótico reteniendo agua en la luz intestinal.
 - **Lactulosa:** 15-30 ml/12-24 h. Ha demostrado aumentar el número de deposiciones y disminuir la consistencia de la materia fecal (grado A). Pueden generar distensión y dolor abdominal
 - **Polietilenglicol:** 17-34 g/día. Aumenta la frecuencia y disminuye la consistencia de las deposiciones (grado A). Puede generar diarrea a altas dosis, náuseas, vómitos, distensión abdominal y flatulencias
 - **Leche de Magnesio:** 200 ml/día. Faltan estudios para conocer su efectividad en el tratamiento de la constipación
4. **Laxantes estimulantes:** estimulan las terminales nerviosas colónicas e inhiben la absorción de agua afectando los transportadores de agua y electrolitos. Como efectos adversos pueden presentar dolor abdominal, desbalances electrolíticos, melanosos coli, reacciones alérgicas y hepatotoxicidad. No hay evidencia para realizar una recomendación de su uso.
 - **Bisacodilo (10-20 mg/noche), Picosulfato de sodio**
5. **Tegaserod:** 6 mg/12 hs. Agonista del receptor de serotonina, estimula el reflejo peristáltico, aumenta la motilidad colónica, disminuye la hipersensibilidad visceral, mejora el esfuerzo, la frecuencia y consistencia de las deposiciones. Puede generar diarrea. Se encuentra fuera del mercado por la FDA.
6. **Lubiprostone:** 24 ug/12 hs. Activador de los canales de cloro. Aumenta la secreción de la mucosa colónica. Mejora el esfuerzo, la consistencia y la severidad de la constipación. Presenta cefalea y náuseas como efectos adversos.
7. **Biofeedback (rehabilitación anorrectal):** está indicado en pacientes con diagnóstico de defecación disinérgica (anismo). Es seguro y efectivo.

Tratamiento quirúrgico

En los casos en los que no hay respuesta a la terapéutica médica, se debe considerar la cirugía. En primer lugar, se deben corregir las anomalías funcionales pélvicas con biofeedback y los trastornos anatómicos como rectoceles, invaginaciones rectales y prolapso. Es importante descartar patología funcional intestinal (pseudobstrucción intestinal crónica) previa a la cirugía.

- **Colectomía subtotal con ileo-recto anastomosis:** ante megacolon con recto normal. Solo si se evidencia tránsito lento colónico (pero normal en el intestino delgado), sin otros signos de pseudo-obstrucción, perfil psicológico normal y constipación incapacitante.
- **Proctocolectomía con anastomosis ileo-anal:** ante dilatación colónica y rectal.
- **Ileostomía:** cuando la función del esfínter anal se encuentra alterada.
- **Resecciones segmentarias del colon:** presentan malos resultados, no son recomendables.

Algoritmo



VCC: Videocolonoscopia

Bibliografía:

1. Müller-Lissner S. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Constipation. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Jun; 106 (25): 424–31.
2. McCallum I, Ong S, Mercer-Jones M. Chronic constipation in adults. *BMJ.* 2009 Mar 20; 338:b831.
3. Chatoor D, Emmanuel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23 (4): S17–30.
4. Cofré P, Germain E, Medina L, et al. Manejo de la constipación crónica del adulto: actualización". *Rev Méd Chil.* 2008 Apr; 136 (4): S07-16.
5. Eoff JC, Lembo A. Optimal Treatment of Chronic Constipation in Managed Care: Review and Roundtable Discussion. *J Manag Care Pharm.* 2008 Nov; 14 (9 Suppl A): 1-15.
6. Lacerda-Filho A, Lima MJ, Magalhães MF, et al. Chronic constipation - the role of clinical assessment and colorectal physiologic tests to obtain an etiologic diagnosis. *Arq Gastroenterol.* 2008 Jan-Mar; 45 (1): S0-7.
7. WGO Practice Guidelines Constipation 2007.
8. Wald A. Chronic constipation: advances in management. *Neurogastroenterol Motil.* 2007 Jan; 19 (1): 4–10.
9. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An Evidence-Based Approach to the Management of Chronic Constipation in North America. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100 Suppl 1: s1-4.
10. Lembo A, Camilleri M. Chronic Constipation. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2; 349 (14):1360-8.
11. Schmulson Wasserman M, Francisconi C, Olden K, et al. Consenso latinoamericano de estreñimiento crónico. *Gastroenterol Hepatol.* 2008 Feb; 31 (2): S9-74.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Autor: Leonardo Garavento, Regina Ligorria, Nelson Condado

Definición

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal que se define como dolor o malestar abdominal recurrente, asociado a cambios en la frecuencia y/o consistencia de las deposiciones, en ausencia de parámetros de organicidad.

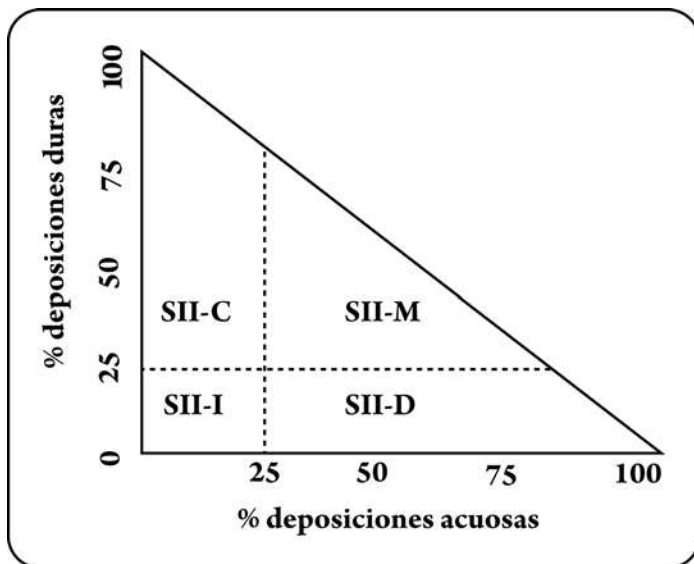
Epidemiología

Tiene una prevalencia del 5 a 20% en la población general, representa el motivo de consulta más frecuente en gastroenterología y es más común en mujeres, con relación 2:1. Los pacientes adultos jóvenes son los más comúnmente diagnosticados con este síndrome, con un pico de presentación entre los 30 y 50 años de edad. A pesar de ser uno de los motivos de consulta más frecuente muchos pacientes se encuentran subdiagnosticados. Existen diferentes variables que llevan a los pacientes a la consulta, entre ellas se encuentran los síntomas severos (principalmente dolor), trastornos psicológicos asociados (ansiedad, depresión, somatización, abuso).

Los pacientes tienen menor puntuación de calidad de vida relacionada a la salud, en comparación con población sana, ERGE, diabetes e insuficiencia renal terminal. Esto se relaciona al dolor abdominal, las exacerbaciones, los síntomas extraintestinales y las preocupaciones relacionadas a la enfermedad. También representan una gran carga económica debido a los costos directos en salud e indirectos relacionados a la disminución en la productividad laboral (20% de deterioro en la productividad laboral, mayor tasa de ausentismo).

Clasificación

- SII a predominio constipación (SII-C):
 - Heces duras (Bristol 1-2) en $\geq 25\%$ de las deposiciones
 - Heces blandas (Bristol 6-7) en $< 25\%$ de las deposiciones
- SII a predominio diarrea (SII-D):
 - Heces blandas en $\geq 25\%$ de las deposiciones
 - Heces duras en $< 25\%$ de las deposiciones
- SII mixto (SII-M):
 - Heces duras en $\geq 25\%$ de las deposiciones
 - Heces blandas en $\geq 25\%$ de las deposiciones
- SII indeterminado:
 - La consistencia de las heces no cumple los criterios para SII-C, SII-D o SII-M.



Fisiopatología

Es compleja, multifactorial, en parte aún desconocida, debido a que carece de un sustrato orgánico y además tiene expresiones clínicas opuestas como diarrea y constipación.

Los mecanismos propuestos son (modelo bio-psico-social):

- Alteración de la motilidad intestinal
- Hipersensibilidad visceral
- Factores psicosociales
- Inflamación local
- Disfunción del eje cerebro-intestinal
- Flora colónica anormal
- Componente genético
- SII post infeccioso

Diagnóstico

Clínico

El síntoma guía es el dolor abdominal. El diagnóstico se basa en la asociación de éste con alteraciones del hábito intestinal, ya sea diarrea y/o constipación. Típicamente el dolor empeora con las comidas, se asocia a cambios en la consistencia de la materia fecal y mejora con las deposiciones.

La presencia de diarrea o estreñimiento crónico sin una causa orgánica identificable no puede atribuirse a SII si no existe además dolor abdominal. Aquellos entran en la categoría de diarrea o estreñimiento crónico funcional. Inversamente, la presencia de dolor abdominal crónico sin alteraciones concomitantes en la frecuencia o aspecto de las deposiciones no puede ser categorizado como SII, sino como dolor abdominal crónico funcional.

Un paciente con dolor abdominal centrado en el hemiabdomen superior, a menudo definido como plenitud o pesadez postprandial, no puede ser incluido tampoco en el término SII. Estos pacientes probablemente padecen una dispepsia funcional (si logra excluirse una dolencia orgánica). No obstante, en algunos enfermos coexisten ambos trastornos (dispepsia funcional y SII).

1. Síntomas digestivos asociados

- Urgencia defecatoria, la misma aparece al levantarse, postprandial o con el estrés
- Sensación de evacuación incompleta, deposiciones con moco
- Bloating, distensión abdominal, meteorismo principalmente en pacientes en que predomina la constipación (96% de los pacientes)
- Dispepsia funcional (40-85%)

- Náusea, enfermedad por reflujo gastroesofágico
- 2. Síntomas extradigestivos frecuentemente asociados:** más frecuentes en los pacientes con síntomas severos:
- Cefalea, dolor de espalda, fibromialgia (20-50%), síndrome de fatiga crónica, dispareunia, dismenorrea, poliaquiuria, tenesmo vesical.

Criterios diagnósticos

- Criterios de Roma III: se utilizan para investigación clínica y en menor medida para la práctica clínica. La combinación de los criterios (Roma II), junto con la ausencia de síntomas de alarma tienen una sensibilidad del 65%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo 100% y valor predictivo negativo de 76%.

Dolor o malestar abdominal recurrente, al menos 3 días al mes en los últimos 3 meses, asociado a 2 o más de:

1. Mejora con la defecación
2. Inicio asociado a cambios en la frecuencia evacuatoria
3. Inicio asociado a cambios en la consistencia de las heces

Estos criterios se cumplen en los últimos 3 meses y los síntomas se inician al menos 6 meses antes del diagnóstico.

Signos de alarma

- Hemorragia digestiva, pérdida de peso, anemia, síntomas nocturnos, fiebre, inicio después de los 50 años, antecedentes familiares de cáncer colorrectal o enfermedad celíaca, eritrosedimentación elevada, test de sangre oculta en materia fecal (+).

Estudios complementarios

- Laboratorio: que incluya hemograma completo, eritrosedimentación, proteína C-reactiva, química básica, función tiroidea, coproparasitológico. Sólo se recomienda en pacientes con síntomas de alarma
- Serología para enfermedad celíaca: recomendado para pacientes con subtipos SII-M y SII-D
- Estudios imagenológicos de abdomen: sólo recomendado para pacientes con síntomas de alarma
- Videocolonoscopia (VCC): recomendado para pacientes con síntomas de alarma para descartar patología orgánica, como screening de carcinoma colorrectal para pacientes >50 años. En caso de que un paciente con SII-D se realice una VCC, se recomienda tomar biopsias de marco colónico para descartar colitis microscópica
- Test de aliento para intolerancia a la lactosa: sólo recomendado en caso de alta sospecha clínica y falla en las dietas de exclusión
- Test de aliento para sobrecrecimiento bacteriano: no recomendado de rutina. En nuestro hospital lo recomendamos para aquellos pacientes con diarreas crónicas y en aquellos pacientes con bloating.

Cuando los síntomas son leves y hay ausencia de signos orgánicos, algunos recomiendan iniciar tratamiento, si el paciente no mejora entonces solicitan serología para enfermedad celíaca, TSH y coproparasitológico; mientras que cuando el paciente presenta síntomas de intensidad moderada a severa o acude a la consulta habiendo realizado tratamientos previos, sin mejoría, se recomienda solicitar desde el principio los estudios.

Diagnósticos Diferenciales

- Enfermedad celíaca
- Parasitosis intestinal
- Patología de tiroides (hipotiroidismo o hipertiroidismo)
- Intolerancia a la lactosa
- Colitis microscópica
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Malabsorción de sales biliares
- Cáncer colorrectal (CCR)
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Tratamiento

El primer paso importante en el tratamiento es lograr una buena relación médico/paciente, explicarle de qué se trata su padecimiento, brindarle contención. En cuanto a la dieta no se recomienda realizar restricciones excesivas, sino aconsejar que evite aquellos alimentos o bebidas que exacerban los síntomas; en particular si presenta intolerancia a los carbohidratos (lactosa, fructosa, sorbitol) o a las grasas. Por el momento sólo existen tratamientos síntoma-dirigidos y no una terapia que modifique la enfermedad.

Dieta

Alrededor del 60-70% de los pacientes cree que la dieta juega un papel importante en las exacerbaciones de la enfermedad. En una encuesta se observó que los pacientes mejoraban sus síntomas con algunos cambios en el estilo de vida, como comer porciones pequeñas, evitar comidas grasas, aumentar el consumo de fibra, evitando productos lácteos, cafeína, alcohol y alimentos hiperproteicos (carnes). Al haber escasa evidencia sobre esto, no están recomendadas las dietas de exclusión rutinariamente, aunque existen algunos pacientes que se beneficiarían.

Opciones terapéuticas para el SII-C

1. Fibras y agentes formadores de masa

El consumo de fibra no disminuye al dolor pero sí mejora la constipación y puede dar consistencia a las heces blandas. Se debe iniciar a dosis bajas e ir incrementando lentamente, ya que puede producir aumento de dolor y distensión. El objetivo es alcanzar 10-15 g al día. Los suplementos, en particular el psyllium, son mejor tolerados que la fibra dietética. Se demostró una mejoría significativa de los síntomas comparado a placebo, aunque en estudios de mayor calidad la mejoría fue marginal.

2. Laxantes

Su utilidad en el tratamiento del SII-C no está bien estudiada. Los laxantes de tipo osmótico son los de elección, algunas sales inorgánicas como magnesio o polietilenglicol. Los derivados de los alcoholes y azúcares (lactulosa) pueden generar mayor distensión y un exceso de flatulencia.

3. Activadores de los canales de cloruro

El Lubiprostone es un activador de los canales de cloro en el epitelio intestinal, aumentando la secreción y motilidad intestinal; ha sido recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento del SII-C en mujeres, a una dosis de 8 mcg cada 12 horas. Un tratamiento menor a 12 semanas demostró un beneficio significativo contra placebo. Está contraindicado en caso de obstrucción intestinal o embarazo.

4. Tegaserod

Agonista 5-HT₄ de la serotonina. Si bien demostró ser eficaz en el tratamiento del SII con predominio de constipación, fue retirado del mercado por su asociación con colitis isquémica, isquemia miocárdica y eventos cerebrovasculares.

Opciones terapéuticas para el SII-D

1. Antidiarreicos

Análogos opiodes, tales como loperamida y difenoxilato, estimulan los receptores inhibitorios presinápticos, inhibiendo la peristalsis y la secreción intestinal. El subsalicilato de bismuto ha demostrado utilidad pero debe utilizarse intermitentemente. No son más efectivos que el placebo para mejorar el dolor abdominal o los síntomas globales de SII.

2. Alosetron

Antagonista de los receptores 5-HT₃ de serotonina, muy efectivo en pacientes con diarrea. Demostró alivio sostenido del dolor abdominal, malestar y la urgencia en pacientes con SII-D por un máximo de 48 semanas. Presenta como eventos adversos la colitis isquémica y constipación severa, que aparecen tempranamente en el tratamiento y resuelven al discontinuarlo. Sólo está disponible para mujeres con síntomas severos de SII-D y que no responden al tratamiento convencional.

3. Antibióticos no-absorbibles

El tratamiento de pacientes con SII-D con rifaximina se asoció a mejoría en los síntomas globales y bloating, que se mantuvieron más allá de 12 semanas de suspendido el mismo. La mayor eficacia se observó en pacientes

con síntomas leves a moderados y aquellos con diarrea. Faltan estudios que demuestren su seguridad a largo plazo y la eficacia. Recomendamos el uso en pacientes con SII no constipación, con síntomas leves a moderados y asociados a bloating.

- Rifaximina – 400mg tres veces al día, por 14 días

Tratamiento del dolor abdominal

1. Antiespasmódicos

Deben utilizarse para el alivio a corto plazo del dolor o malestar abdominal, ya que no existen datos sobre eficacia a largo plazo y seguridad. Son particularmente útiles para el alivio de los síntomas posprandiales, por lo que se recomienda administrarlos una hora antes de las comidas principales:

- Bromuro de octilonio 40 mg
- Bromuro de pinaverio 100 mg
- Trimebutina 200 mg
- Hioscina 10-20 mg
- Meveberina 135 mg

2. Antidepresivos tricíclicos (TCA)

- Amitriptilina, se inicia a dosis bajas 10-25 mg/día a la noche, y se puede aumentar la dosis en caso de requerirlo, hasta un máximo de 150 mg/día. Tiende a producir constipación, por lo que se indica en SII-D

3. Inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS)

Aceleran el tránsito intestinal, por lo que se indican en SII-C. Ambos antidepresivos (TCA y SSRIs) son más efectivos que el placebo para el alivio de los síntomas globales de SII, principalmente mejorando el dolor abdominal. Los SSRI serían mejor tolerados que los TCA.

- Fluoxetina 20 mg/día
- Paroxetina 20 mg/día

Tratamiento psicológico y conductual

Algunos pacientes con formas moderadas o severas de SII pueden beneficiarse de una intervención psicológica, particularmente si la evaluación clínica ha detectado factores psicosociales relevantes (incluyendo una historia de abusos físicos o sexuales). Aunque no existen pruebas de la responsabilidad de estos acontecimientos en la etiología del SII, es incuestionable que un grado importante de estrés vital o un trastorno psiquiátrico concomitante (ansiedad, hipocondriasis, depresión) contribuye a la búsqueda persistente de ayuda médica e influye en gran medida en la respuesta al tratamiento convencional.

Aunque existen opiniones críticas al respecto, distintas modalidades de psicoterapia (cognitivo-conductual, psicodinámica), técnicas de relajación e incluso hipnoterapia han demostrado ser útiles en casos refractarios a otras terapias. La terapia cognitivo-conductual y la hipnoterapia son las que tienen mayor eficacia para la mejoría de los síntomas globales de SII. El mayor inconveniente de este tipo de tratamiento es que requieren de la colaboración de psicoterapeutas con experiencia, cuya disponibilidad suele ser desafortunadamente limitada.

Tratamientos complementarios-alternativos

1. Probióticos

Faltan estudios de alta calidad que demuestren que su uso es efectivo, pero algunos han demostrado mejoría de los síntomas relacionados al gas, mediante alteración de la flora intestinal.

- Lactobacilos, estreptococo, bifidobacterias

2. Terapia de hierbas y acupuntura

No existen datos suficientes para su recomendación. Importante efecto placebo.

3. Otras drogas

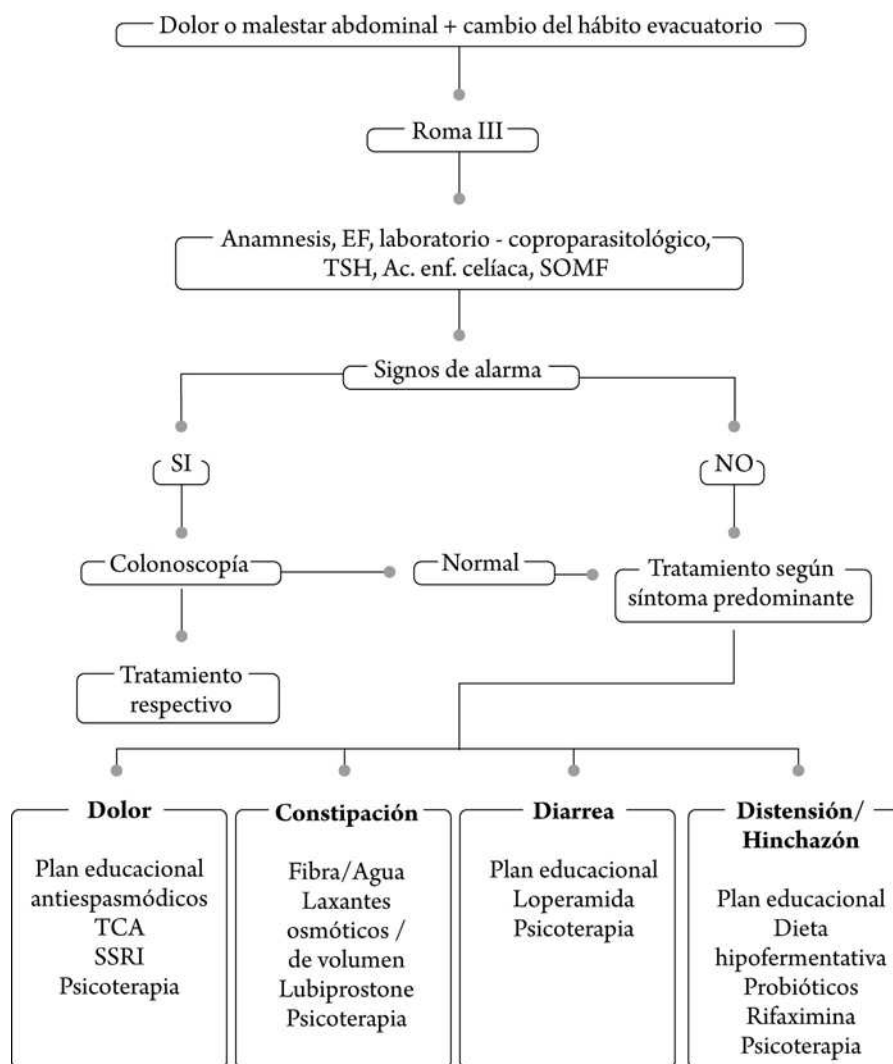
- Gabapentina, pregabalina
- Leuprolide
- Misoprostol

- Colchicina
- Mesalazina

Relación entre la Intensidad de los síntomas y el tratamiento

- **Síntomas leves:** representan el 70 % de los casos de SII, no altera la calidad de vida, responden bien a la educación, información, dieta y actividad física.
- **Síntomas moderados:** 25% del total, requieren tratamiento farmacológico.
- **Síntomas severos:** 5%, gran repercusión en la calidad de vida, problemas psiquiátricos asociados (ansiedad, depresión, hipocondriasis), realizan muchas consultas, generalmente requieren ansiolíticos, antidepresivos y psicoterapia.

Algoritmo



Bibliografía

1. Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1692-9
2. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-31
3. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(S):1377-90
4. Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-98
5. Clouse RE, Lustman PJ. Use of psychopharmacological agents for functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2005;54:1332-41
6. Talley NJ. Chapter 118: Irritable Bowel Syndrome. 2091-2104. Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. 2010
7. Graham L. Practice guidelines: ACG Releases Recommendations on the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am Fam Physician* 2009; 79: 1108-17
8. Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Oct;7(10):565-81
9. Chang JY, Talley NJ. An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011 Jan;27(1):72-8
10. 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 Jul 15;24(2):183-205
11. Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, et al. Therapy options in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;22(12):1402-11
12. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):22-32
13. Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Oct 17;145(8):557-63
14. Menees SB, Maneeratannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jan;107(1):28-35
15. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jan;104 Suppl 1:S1-35.

DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO

Autores: Gustavo Correa, Nelson Condado.

Introducción

El dolor abdominal crónico (DAC) se define como dolor abdominal de más de 15 días de evolución. Es un motivo frecuente de consulta gastroenterológica (75% en los jóvenes y 50% en los adultos). El desafío es diferenciar si el dolor crónico es orgánico o funcional, por lo que es necesario realizar una correcta anamnesis y examen físico. De acuerdo a los datos obtenidos, se deben solicitar exámenes complementarios, para llegar al diagnóstico y tratamiento.

Anamnesis

Características del dolor: ALICIA (aparición, localización, intensidad, síntomas concomitantes, irradiación, atenuantes y agravantes), evolución y antecedentes patológicos

Localización	Correlación anatómica
Hipocondrio derecho	Hígado, vía biliar, flexura hepática del colon, polo superior de riñón derecho, suprarrenal derecha
Hipocondrio izquierdo	Estómago, bazo, cola de páncreas, ángulo esplénico del colon, polo superior de riñón izquierdo, suprarrenal izq.
Epigastrio	Estómago, bulbo duodenal, páncreas, hígado, esófago abdominal
Flanco derecho	Colon ascendente, riñón, asas de intestino delgado
Flanco izquierdo	Colon descendente, riñón, asas de intestino delgado
Periumbilical	Intestino delgado, mesenterio, epiplón
Fosa iliaca derecha	Ciego, apéndice, ileon terminal, uréter derecho, ovario, cordón espermático der.
Fosa iliaca izquierda	Colon sigmoides, uréter izquierdo, ovario, cordón espermático izq.
Hipogastrio	Vejiga, útero, recto, próstata, ángulo rectosigmoideo, asas de intestino delgado, trompas de Falopio

Las causas de dolor abdominal crónico son múltiples y es importante determinar si el dolor es:

- Funcional
- Orgánico
- Típico
- Atípico

1. Dolor funcional: generalmente es un dolor de larga data, puede ser difuso o localizado, no se encuentran criterios de organicidad ni alteraciones de laboratorio en exámenes complementarios.

2. Dolor orgánico: dolor de corta evolución, generalmente no supera los dos meses (ver tabla I)

- 1. Dolor típico:** es aquel que por sus características permite sospechar el órgano afectado guiando la conducta diagnóstica para solicitar exámenes complementarios (ver tabla II).
- 2. Dolor atípico:** es aquel en el cual no se logra discriminar el órgano afectado luego de realizar un interrogatorio, examen físico, análisis de laboratorio general y ecografía abdominal; tienen características poco comunes y generalmente suele arribarse al diagnóstico de dolor abdominal crónico funcional.

Tabla II: Dolor típico. Orientación diagnóstica

Órgano	Síntomas/Signos
Esófago	<i>Dolor epigástrico, retroesternal o precordial y uno o más de: pirosis, regurgitación, disfagia progresiva o síntomas atípicos de ERGE</i>
Estómago	<i>Epigastralgia y uno o más de: saciedad precoz, plenitud posprandial, náuseas, vómitos, melena, ardor, acidez o eructos</i>
Intestino Delgado	<i>Dolor de tipo cólico periumbilical y uno o más de: distensión, vómitos, diarrea, esteatorrea, pérdida de peso o melena</i>
Colon	<i>Dolor localizado en FID (ciego), epigastrio (2/3 proximales) o hipogastrio y FII (1/3 distal) asociado a uno o más de: diarrea (baja), constipación, aumenta con ingesta de alimentos, calma con las evacuaciones, cambio de consistencia y/o frecuencia en la materia fecal, proctorragia, hematoquesia, distensión abdominal, puede ser tipo cólico o continuo</i>
Pancreas	<i>Epigastralgia irradiada a dorso y uno o más de: diabetes de reciente comienzo en paciente sin factores de riesgo, diarrea, esteatorrea, síndrome depresivo, trombosis venosa, disminución de peso, colestasis</i>
Vía Biliar	<i>Dolor en epigastrio y/o hipocondrio derecho irradiado a dorso y/o escápula de tipo cólico desencadenado por alimentos colecistoquinéticos, alivia con antiespasmódicos, se acompaña de uno o más de: ictericia, coluria, hipocolia, prurito, hepatograma alterado con patrón de colestasis</i>
Hígado	<i>Dolor en epigastrio y/o hipocondrio derecho, sensación de peso y uno o más de: hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, signos de hepatopatía crónica (atrofia testicular, distribución feminoide de vello, eritema palmar, spiders, circulación colateral), hepatograma alterado</i>
Riñón	<i>Dolor lumbar y/o en flancos y uno o más de: masa palpable, hematuria, disuria, polaquiuria, tenesmo vesical</i>
Aparato ginecológico	<i>Dolor hipogástrico o en fosas ilíacas y uno o más de: dispareunia, flujo genital patológico, antecedentes de ETS, dismenorrea, metrorragia, hipermenorrea, infertilidad, tacto vaginal doloroso</i>

Examen Físico

Debe ser completo, muchas veces se obtienen datos que ayudan a definir el carácter orgánico del dolor

- 1.** Pérdida de peso significativa (>10 % del peso)
- 2.** Piel y sistema osteoarticular: palidez, ictericia, petequias, eritema nodoso, adenopatías, artropatías
- 3.** Signos de hepatopatía crónica
- 4.** Visceromegalias, ascitis, masa palpable
- 5.** Fístulas anales y fisuras atípicas
- 6.** Alteraciones cardiovasculares
- 7.** Alteraciones respiratorias

Investigar la presencia de síntomas que acompañan al dolor:

- Trastornos psiquiátricos o psicológicos (ansiedad, depresión)
- Diarrea (determinar si es orgánica o funcional)
- Vómitos
- Melena
- Proctorragia
- Fiebre
- Diabetes de inicio reciente
- Prurito
- Fatiga

Síndromes Clínicos

Se pueden diferenciar en trastornos funcionales y síndromes orgánicos, a continuación un breve resumen de los más frecuentes.

I. Trastornos Funcionales (Roma III "Trastornos funcionales en adultos")

- Dispepsia funcional (remitirse al capítulo correspondiente)
- Síndrome de intestino irritable (remitirse al capítulo correspondiente)
- Síndrome de dolor abdominal funcional
 - Dolor abdominal difuso
 - Más frecuente en mujeres
 - Puede coexistir con síndrome de intestino irritable (SII) o dispepsia
 - Generalmente antecedentes de abuso sexual
 - Exámenes complementarios normales
 - Buena respuesta a antidepresivos
- Síndrome del elevador del ano
 - Causado por espasmos del elevador
 - Frecuente en mujeres
 - Episodios de dolor que duran 20 minutos o más
 - El paciente lo refiere como espasmos, tensión o ardor en el recto
 - Empeora con la defecación y la bipedestación sin alterar el sueño, calmando con caminatas o en decúbito
 - En el tacto rectal el elevador se palpa como un cordón tirante y doloroso (hacia cara posterior y ligeramente a la izquierda)
- Proctalgia fugaz
 - Causado por disfunción en el músculo liso anal
 - Más común en hombres de mediana edad
 - Descrito como un calambre o dolor similar a una puñalada que dura de segundos a pocos minutos. El examen físico es normal
 - Suele coexistir con otros trastornos funcionales del tracto digestivo

II. Síndromes orgánicos

- ERGE
- Enfermedad ulceropéptica
- Litiasis biliar sintomática
- Neoplasias abdominales (cáncer de esófago inferior, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de colon)
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Isquemia mesentérica
- Enfermedad inflamatoria pélvica (EPI)
- Endometriosis
- Adherencias
- Obstrucción intestinal
- Dolor abdominal parietal crónico

Las **causas orgánicas** generalmente originan **dolores típicos** que se acompañan de **alteraciones en el laboratorio** y en los **métodos complementarios**

Patrones de los síndromes orgánicos

1. **ERGE:** pirosis, regurgitación o síntomas atípicos de ERGE, recordar que los síntomas no se correlacionan con los hallazgos endoscópicos.
2. **Enfermedad ulceropéptica:** dolor en epigastrio que calma con antiácidos, empeora con los alimentos, saciedad precoz, plenitud postprandial, náuseas, vómitos, melena, antecedentes de ingesta de AINEs.
3. **Cólico biliar:** dolor en epigastrio y/o hipocondrio derecho desencadenado por ingesta de alimentos coleréticos, puede irradiarse a espalda y escápula, dura mas de 30 minutos y calma con antiespasmódicos
4. **Pancreatitis crónica:** ingesta crónica de alcohol, dolor en epigastrio irradiado a dorso, empeora con la ingesta de alimentos, puede acompañarse de diarrea, pérdida de peso, diabetes mellitus tipo II.
5. **Neoplasias abdominales**
 - a. Cáncer de esófago: disfagia progresiva, epigastralgia, pérdida de peso
 - b. Cáncer gástrico: epigastralgia asociada a síntomas de alarma
 - c. Cáncer de páncreas: dolor en epigastrio irradiado a dorso +/- diarrea, perdida rápida de peso, diabetes, depresión
 - d. Cáncer de colon: dolor abdominal asociado a cambio de hábito evacuatorio, anemia ferropénica, hemorragia digestiva baja (HDB), oclusión o suboclusión intestinal
6. **Isquemia mesentérica:** pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, dolor periumbilical o epigástrico post ingesta, hematoquesia, pérdida de peso, soplo abdominal, nunca aparece en ayunas.
7. **EPI:** dolor en hipogastrio con irradiación a región sacra, dispareunia, tacto vaginal doloroso, asociado o no a fiebre, flujo vaginal patológico, antecedentes de infección genital
8. **Dolor abdominal parietal crónico:** dolor ≥ 4 semanas de evolución, superficial, continuo o intermitente, de localización fija
 - a. Fisiopatología: compresión e irritación de filetes nerviosos al atravesar los orificios de la vaina de los rectos del abdomen (síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo abdominal), desgarros o contracturas musculares localizadas, inflamación miofascial o por atrapamiento o injuria de ramas nerviosas a nivel de cicatrices quirúrgicas
 - b. Criterios diagnósticos (uno o más de los siguientes)
 - Dolor localizado
 - Localización en un área $\leq 2,5$ cm de diámetro
 - Localización fija o superficial ante la tensión de la pared abdominal
 - Signo de Carnett positivo (aumento del dolor tras la presión digital sobre el sitio de dolor durante la contracción de la pared abdominal)
 - c. Técnica de infiltración
 - 1) Localizar y marcar el punto de mayor dolor
 - 2) Preparar una jeringa con 5 ml de lidocaína al 2 %
 - 3) Infiltrar la dermis con aguja de 0,5 x 16 (mosquito) hasta formar un habón
 - 4) Infiltrar la pared en forma perpendicular hasta completar los 5 ml
 - 5) En nuestra práctica realizamos una infiltración por semana durante 3 semanas y luego una por mes durante 3 meses hasta lograr respuesta, completando 6 infiltraciones en total. Si la respuesta es lograda antes de la 6 infiltraciones no es necesario continuar con las mismas, si la respuesta no es lograda se puede asociar a 2 ml de dexametasona

Manejo general

1. A todos los pacientes

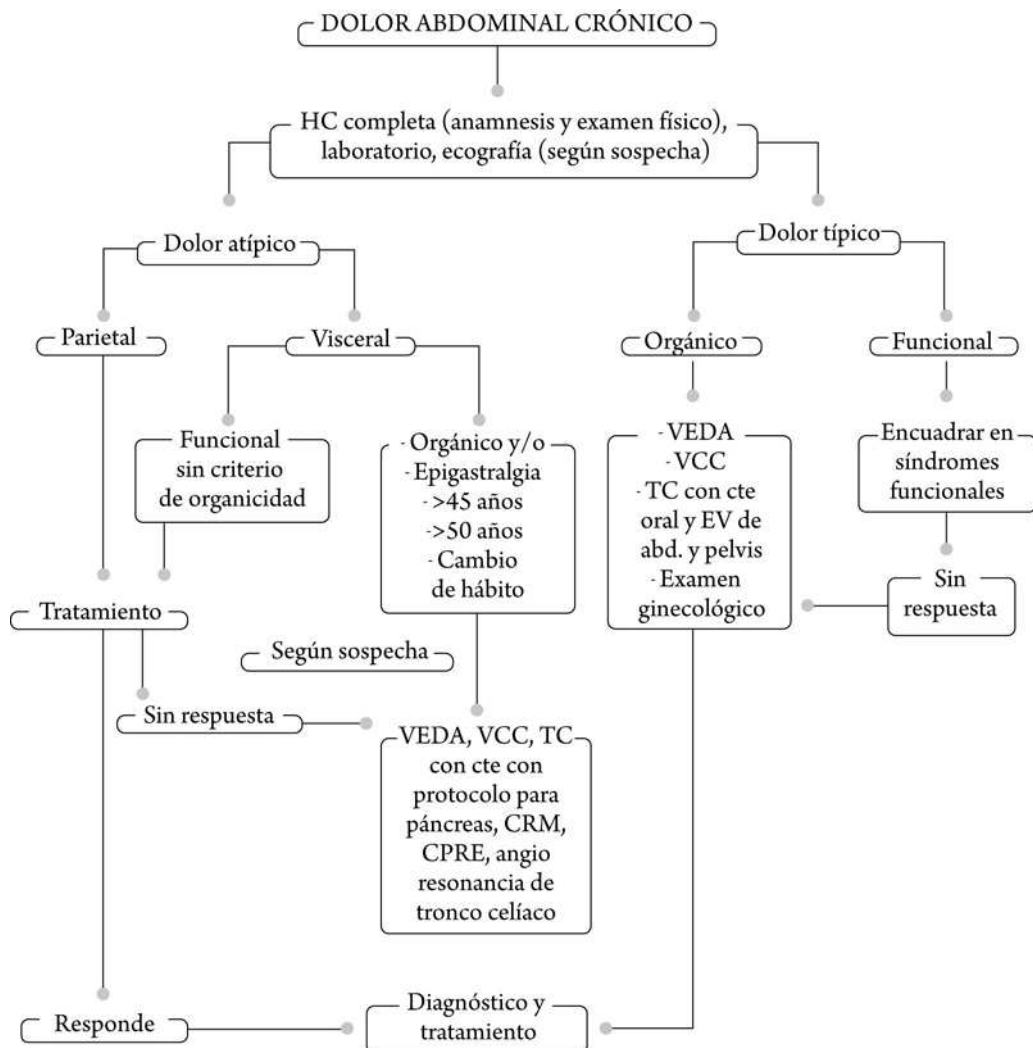
- Historia Clínica completa: priorizar el signo guía que permita orientar el diagnóstico
- Laboratorio general

2. Estudios opcionales:

- VEDA: paciente con epigastralgia > de 45 años o presenta síntomas de alarma
- Colonoscopia:
 - Cambio de hábito evacuatorio
 - Mayor de 50 años
 - Diarrea crónica u orgánica
 - Pérdida de peso
 - Anemia
 - Antecedentes familiares de cáncer de colon
- Solicitar exámenes complementarios según sospecha clínica

3. Tratamiento: debe ser específico de acuerdo al diagnóstico realizado

Algoritmo diagnóstico de dolor abdominal crónico



Bibliografía

1. van den Heuvel-Janssen HA, Borghouts JA, Muris JW, et al. Chronic non-specific abdominal complaints in general practice: a prospective study on management, patient health status and course of complaints. *BMC Fam Pract.* 2006 Mar 3;7:12.
2. Upshur CC, Luckmann RS, Savageau JA. Primary care provider concerns about management of chronic pain in community clinic populations. *J Gen Intern Med.* 2006 Jun;21(6): 652-5.
3. Sanders DS, Azmy IA, Hurlstone DP. A new insight into non-specific abdominal pain. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006 Mar;88(2): 92-4.
4. Bordman R, Jackson B. Below the belt: approach to chronic pelvic pain. *Can Fam Physician.* 2006 Dec;52(12): 1556-62.
5. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5): 1377-90.
6. Srinivasan R, Greenbaum DS. Chronic abdominal wall pain: a frequently overlooked problem. Practical approach to diagnosis and management. *Am J Gastroenterol.* 2002 Apr;97(4):824-30.
7. Costanza CD, Longstreth GF, Liu AL. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 May;2(5): 395-9.
8. Suleiman S, Johnston DE. The abdominal wall: an overlooked source of pain. *Am Fam Physician.* 2001 Aug 1; 64(3):431-8.

PSEUDOOBSTRUCCIÓN INTESTINAL CRÓNICA

Autores: Carolina Balduzzi, Luis Schmunck, Nelson Condado

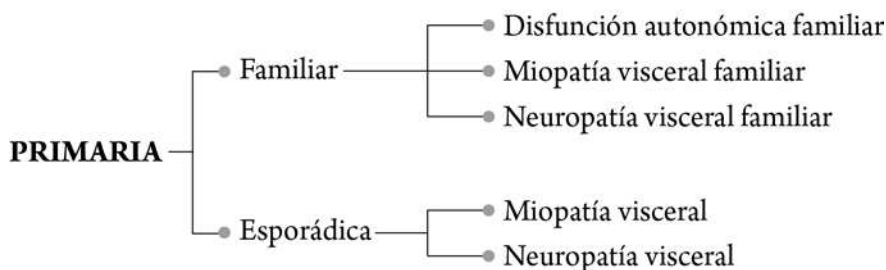
Definición

Síndrome caracterizado por episodios recurrentes de obstrucción intestinal (clínica + radiología) en los cuales no se logra identificar obstrucción mecánica, siendo originados por afección de la motilidad intestinal de causa primaria o idiopática, que afecta a los componentes intrínsecos de la pared intestinal muscular y/o neurológico o causas secundarias a trastornos sistémicos.

Epidemiología

Las causas secundarias de POIC son más prevalentes que las primarias. Los desórdenes degenerativos hereditarios del músculo liso visceral y del plexo mientérico son muy poco frecuentes, se ha identificado un pequeño número de familias con dichos trastornos siendo más prevalentes en la raza blanca y menos entre los afroamericanos y latinoamericanos.

Etiología



SECUNDARIA *Enfermedades del tejido conectivo:* LES, Esclerodermia, Dermatomiositis, Polimiositis.

Endocrinopatías: DBT, Hipoparatiroidismo, Hipotiroidismo, Feocromocitoma.

Ganglionitis mioentérica idiopática.

Infecciosas: Chagas, CMV, VEB.

Alteraciones neuromusculares: Amiloidosis (primaria o secundaria), Distrofia muscular, Síndrome paraneoplásico (cáncer de células pequeñas de pulmón, timoma, tumores ginecológicos y de mama), Enfermedad de Parkinson.

Fármacos: anticolinérgicos, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, drogas antiparkinsonianas, bloqueantes de los canales de calcio.

Manifestaciones Clínicas

1. **Síndrome obstructivo crónico o recurrente:** dolor, distensión, vómitos, constipación.
2. Según segmento del tubo digestivo comprometido (afección aislada o combinada)
 - Esófago:** síndrome similar a la acalasia con disfagia.
 - Estómago:** vómitos debido a la gastroparesia.
 - Intestino delgado:** síndrome obstructivo.
 - Colon:** megacolon, constipación.
3. Diarrea por sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción.
4. Pérdida de peso - anemia por malnutrición.
5. Depresión por síntomas digestivos crónicos y pobre calidad de vida.

Diagnóstico

Deben presentarse los siguientes 3 criterios:

1. Síndrome obstructivo persistente o recurrente.
2. Evidencia radiológica de obstrucción intestinal (distensión de asas y niveles hidroaéreos).
3. Ausencia de lesión anatómica que obstruya la luz.

Diagnósticos Diferenciales

- Ileo mecánico (pólipos, estenosis, ileo biliar, tumores de intestino delgado, vólvulo intestinal, etc.).
- Ileo paralítico agudo (resuelve con tratamiento médico o espontáneamente).
- Megacolon agudo (obstructivo, tóxico o funcional).

Conducta

- Determinar la causa.
- Determinar el sector comprometido.

Diagnóstico etiológico

1. Investigar primero las causas secundarias: antecedentes familiares, interrogar sobre síntomas y signos dirigidos a collagenopatías, neuropatías, etc.
2. Examen físico completo.

Ante la sospecha clínica diagnóstica solicitamos:

- **Laboratorio general** que incluya calcemia, ERS, proteinograma, TSH, PTH, serología para Chagas, VEB y CMV. CPK, LDH y aldolasa
- **Inmunológico:** ANA, antiADN, SCL 70, ANNA-1 (Ac antinuclear neuronal), antiHU y antiCV2 (descarta paraneoplásico)
- **Rx de tórax, TC de tórax:** descarta cáncer de pulmón de células pequeñas
- **VEDA**
- **VCC:** descartar obstrucción mecánica
- TAC de abdomen y pelvis con contraste oral y endovenos.
- **Entero Tomografía computada (ETC)** o **Entero Resonancia (ERM)**
- **Laparotomía exploradora**

Diagnóstico de etiología secundaria?

SI: Tratamiento específico

NO: POIC primaria?

Determinar diagnóstico, área comprometida y evaluar pronóstico:

1. **Manometría de esófago:** 75% pacientes presentan aperistalsis. Hace diagnóstico de esclerodermia con ondas de baja amplitud + EEI hipotónico.
2. **Centellografía de vaciamiento gástrico:** Gastroparesia.
3. **Manometría de intestino delgado:**
 - **Patrón miopático:** Ondas de baja amplitud en el sector afectado. Amplitud antral usualmente menor a 40 mmHg y amplitud duodenal menor de 10 mmHg.
 - **Patrón neuropático:** Contracciones desordenadas con amplitud normal.
 - **Obstrucción mecánica:** Contracciones gigantes propagadas o no propagadas de al menos 10 segundos o contracciones agrupadas de 1 a 5 segundos seguido por más de 1 minuto de actividad motora ausente.
4. **Tiempo de tránsito colónico:** Evaluar inercia colónica.
5. **Manometría ano-rectal:** Descartar Hirschprung.
6. **Inmunohistoquímica en biopsia transparietal de intestino delgado por laparoscopia:** Marcadores musculares, neuronales y de células mesenquimáticas.

Continúa sin diagnóstico:

- Biopsia de mucosa rectal
- Laparoscopia exploradora

Tratamiento

Medidas Higiénico-Dietéticas

Comidas frecuentes de escaso volumen, pobre en grasas, lactosa y residuos. Suplementos alimenticios vía oral. Evitar constipación: leche de magnesio 30-60 ml/día, enemas luego de 3 días con catarsis negativa, evitar laxantes de volumen ya que empeoran los síntomas.

Tratamiento farmacológico

Prokinéticos:

• Cinitapride: 1 mg • Mosapride: 5 mg • Domperidona: 10 mg • Metoclopramida 10mg (Acción SNC, evitar tratamiento crónico) • Eritromicina 100-250mg • Octreotido 50-100µg 2 horas después de la comida		3 tomas diarias 20 min. antes de las comidas

Antibióticos para sobrecrecimiento bacteriano:

- Rifaximina
- Metronidazol
- Ciprofloxacina
- Amoxicilina/Ác. clavulánico
- Doxiciclina

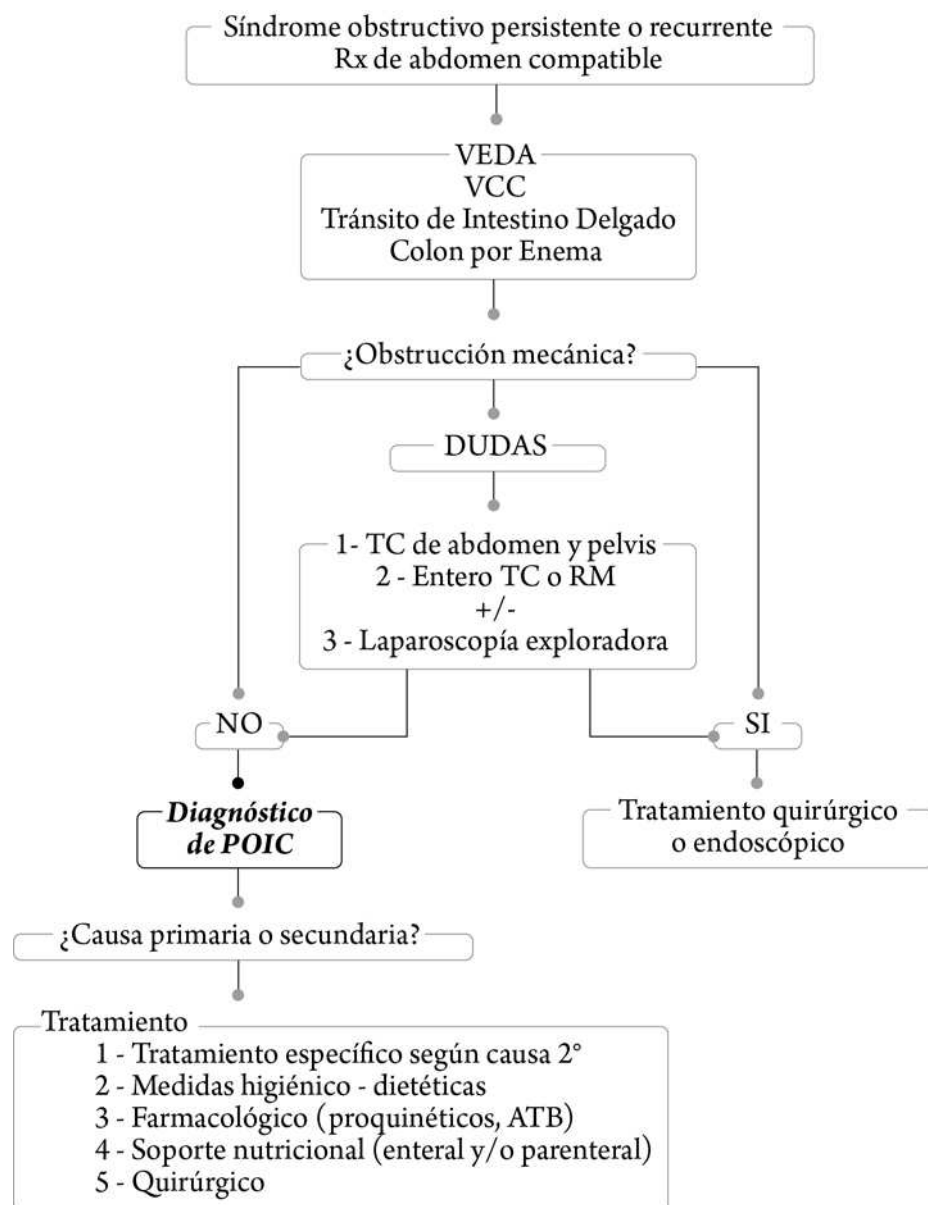
Soporte Nutricional

Alimentación enteral y/o parenteral según tolerancia.

Tratamiento Quirúrgico

Su finalidad es mejorar la calidad de vida y la tolerancia a la alimentación enteral. El trasplante de intestino delgado actualmente se reserva especialmente para pacientes con alimentación parenteral total cuyas complicaciones contraindiquen la misma.

1. **Resección o by-pass** del sector comprometido
2. **Colectomía total:** En caso de inercia colónica, falta de respuesta al tratamiento médico y manometría antroduodenoyeyunal normal
3. **Ileostomía o colostomía de descompresión:** Aliviar el dolor abdominal y distensión
4. **Yeyunostomía o gastrostomía para alimentación**
5. **Trasplante de intestino delgado**

Algoritmo de manejo**Bibliografía:**

1. Grand DJ, Harris A, Loftus EV Jr. Imaging for luminal disease and complications: CT enterography, MR enterography, small-bowel follow-through, and ultrasound. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(2):497-512.
2. González MJ, Souto EA, Momtaly MB. Chronic intestinal pseudoobstruction. *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34(9):655-6.
3. Amy E. Foxx-Orenstein. Ileus and Pseudo-obstruction. *Sleisenger and Fordtran. Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th edition, 2010.
4. Muñoz-Yaque MT, Solís-Muñoz P. Chronic intestinal pseudo-obstruction: a diagnosis to be considered. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009; 101(5):336-342.
5. Antonucci A, Fronzoni L, Cogliandro L, Cogliandro RF, Caputo C, De Giorgio R, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *World J Gastroenterol* 2008; 14(19):2953-61.
6. Sutton DH, Harrell SP, Wo JM. Diagnosis and management of adult patients with chronic intestinal pseudoobstruction. *Nutr Clin Pract* 2006; 21(1):16-22.
7. Mann SD, Debinsky HS, Kamm MA. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. *Gut* 1997; 41(5):675-81.

INCONTINENCIA FECAL

Autora: María Laura Garbi

Definición

Eliminación involuntaria de materia fecal a través del ano (recurrente, de por lo menos 1 mes de evolución). Se define como incompetencia anal a la eliminación involuntaria de gases.

Epidemiología

- Prevalencia entre 1 a 7.4% en población general, en pacientes institucionalizados ronda en el 25%.
- Más frecuente en mujeres y ancianos
- Argentina:
 - Incontinencia fecal (IF) sólidos: 1.3%
 - Incompetencia anal: 10.6%
 - < 55 años: 10.3%
 - > 55 años: 17.1%
 - IF sólido o gas: F 12.1%; M 10.7%

Fisiología

- Las barreras anatómicas que ayudan a preservar la continencia incluyen: recto, esfínter anal interno (EAI), esfínter anal externo (EAE) y musculatura puborrectal
- Recto: mide 12 a 15 cm, formado por músculo liso en capas longitudinal y circular, que le permiten ser reservorio de materia fecal y participar activamente del reflejo defecatorio
- Ano: mide 2 a 4 cm, en reposo forma un ángulo con el recto de 90°, durante la contracción voluntaria se vuelve más agudo (70°) y en la defecación más obtuso (110-130°). En condiciones normales permanece cerrado.
- Inervación
 - Nervio pudendo (S2; S3; S4): sensitivo y motor. Inerva al EAE, músculo puborrectal, sensibilidad perineal.
 - Parasimpático sacro: interviene en la transmisión de distensibilidad rectal
- Reflejos
 - Recto-anal inhibitorio (RRAI): la distensión del recto provoca disminución del tono del EAI.
 - Recto-anal excitatorio: aumento del tono del EAE asociado al reflejo inhibitorio y al aumento de la presión intraabdominal

Fisiopatología

- Es multifactorial. La continencia fecal es mantenida por la integridad estructural y funcional de la unidad anorrecto
- Se puede producir por la alteración de la sensibilidad, alteración de los reflejos, disfunción esfinteriana, alteración de la capacidad rectal para mantener la materia fecal y/o evacuación incompleta

Factores de riesgo

- Edad avanzada
- Sexo femenino
- Traumas obstétricos (episiotomías, partos instrumentados, RN > 4 kg, desgarros del piso pelviano)
- Cirugías ano-rectales (fistulas, fisuras, hemorroides)
- Prolapso rectal

- Disfunción esfinteriana
- Alteración de la capacidad de reservorio rectal

Clasificación

- Incontinencia pasiva: descarga involuntaria de materia fecal sin ser evidenciado por el paciente
- Incontinencia de urgencia: incapacidad de retener el contenido intestinal a pesar de los esfuerzos
- Filtración o rezumamiento (soiling): fugas de materia fecal, se producen después de una evacuación normal

Diagnóstico

- Anamnesis
- Score de Wexner – Cleveland Clinic Incontinence Score (CCIS)

Tipo de incontinencia	Nunca	Raramente	Algún día	Frecuentemente	Siempre
Sólida	0	1	2	3	4
Líquida	0	1	2	3	4
Gas	0	1	2	3	4
Uso de apósitos	0	1	2	3	4
Alteración estilo de vida	0	1	2	3	4

Nunca: 0

Raramente: $\geq 1/\text{mes}$

Algún día: $> 1/\text{mes}$ pero $\leq 1/\text{semana}$

Frecuentemente: $> 1/\text{semana}$ pero $\leq 1/\text{día}$

Siempre: $> 1/\text{día}$

Score total

- Leve: 1 - 5 puntos (A)
- Moderada: 6 - 10 (B)
- Grave: 11 - 15 (C)
- Severa: 16 - 20 (D)

Examen físico

- Inspección: evaluar la piel perianal, presencia de fistulas, descenso perineal
- Tacto rectal: evaluación tono esfinteriano, contracción y pujo; presencia de dolor

Estudios Funcionales

- Manometría ano-rectal: de elección para determinar la función del EAI y EAE. Se evaluará tono de los EA, reflejos rectoanales, compliance y sensibilidad rectal
- Ecografía endoanal: evaluación estructural
- RMN dinámica de piso pelviano y defecografía: morfológicos, funcionales y dinámicos
- Tiempo de latencia de nervio pudendo

Tratamiento

Tiene como objetivo restablecer la continencia y mejorar la calidad de vida.

Abordaje

- De la causa subyacente (impactación fecal, diarrea, EII, factores de la dieta, demencia, enfermedades neurológicas)
- De soporte
 - Dieta (cafeína, fibra)
 - Evacuación reglada
 - Higiene de la zona y cuidado de la piel
 - Disminución de la actividad física después de las comidas
- Médico específico
 - Farmacológico: Loperamida, Colestiramina, Psyllium
 - Biofeedback
 - Electroestimulación transanal
 - Dispositivos obturadores anales

Nuevos tratamientos

De elección para los pacientes que no responden al tratamiento médico

- Agentes inyectables: se inyectan polímeros en la submucosa del espacio interesfinteriano. Seguro, económico y efectivo
- Radiofrecuencia
- Neuromodulación del nervio sacro: aumenta el umbral sensitivo y la presión anal de reposo. Se coloca en dos tiempos, el dispositivo definitivo es implantado si funciona el provisorio. Costoso, posibles infecciones y dolor

Quirúrgico

- Graciloplastia con o sin estimulación
- Esfínter artificial

Se considera la última opción terapéutica. Posibles complicaciones graves. No presentan buenos resultados.

Biofeedback

- Tiene como objetivo mejorar la sensibilidad rectal, la coordinación de la contracción voluntaria del esfínter externo con la distensión rectal y la intensidad y duración de la contracción voluntaria del esfínter externo
- Es seguro, efectivo y económico
- Ha demostrado mejoría sintomática, en la calidad de vida y en los parámetros objetivos de la función recto anal, con un 70% de éxito terapéutico
- 40-85% de los pacientes presentan mejoría subjetiva
- Parámetros de menor respuesta: IF severa, neuropatía o enfermedad neurológica

Bibliografía

1. Rao S. Advances in Diagnostic Assessment of Fecal Incontinence and Dyssynergic Defecation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010 Vol. XX, No. X
2. Whitehead W, Borrud L, Goode P et al. Fecal Incontinence in US Adults: Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology* 2009;137:S12-S17
3. Wald A. Fecal Incontinence in Adults. *N Engl J Med* 2007;356:1648-55
4. Person B, Kaidar-Person O, Wexner S. Novel Approaches in the Treatment of Fecal Incontinence. *Surg Clin N Am* 2006 (2006) 969-986
5. Rao S. Pathophysiology of Adult Fecal Incontinence. *Gastroenterology* 2004;126:S14-S22
6. Rao S. Diagnosis and Management of Fecal Incontinence. *Am J Gastroenterol*. 2004
7. Jorge J, Wexner S. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36(1):77-97

ENFERMEDAD DIVERTICULAR

Autoras: Paula Chavero, Vanina Grillo

Definición

Divertículo: protrusión sacular de la mucosa a través de la pared muscular del colon, que ocurre en áreas débiles de la pared donde penetran los vasos sanguíneos. Habitualmente tienen un tamaño de 5 a 10 mm y, histológicamente son pseudodivertículos, compuesto por mucosa y submucosa cubiertas de serosa.

Factores de riesgo

- **Principales factores de riesgo:**

- Baja ingesta de fibras (relación directa con la formación de divertículos)
- Edad avanzada: prevalencia del 5% a los 40 años, 30% a los 60 años, 65% a los 80 años

- **Otros factores:**

- **Consumo de antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol**
- **Obesidad**
- **Sedentarismo**
- Constipación
- Tabaquismo (asociado a alto riesgo de desarrollo de diverticulitis complicada)
- Dieta rica en grasas y carnes rojas

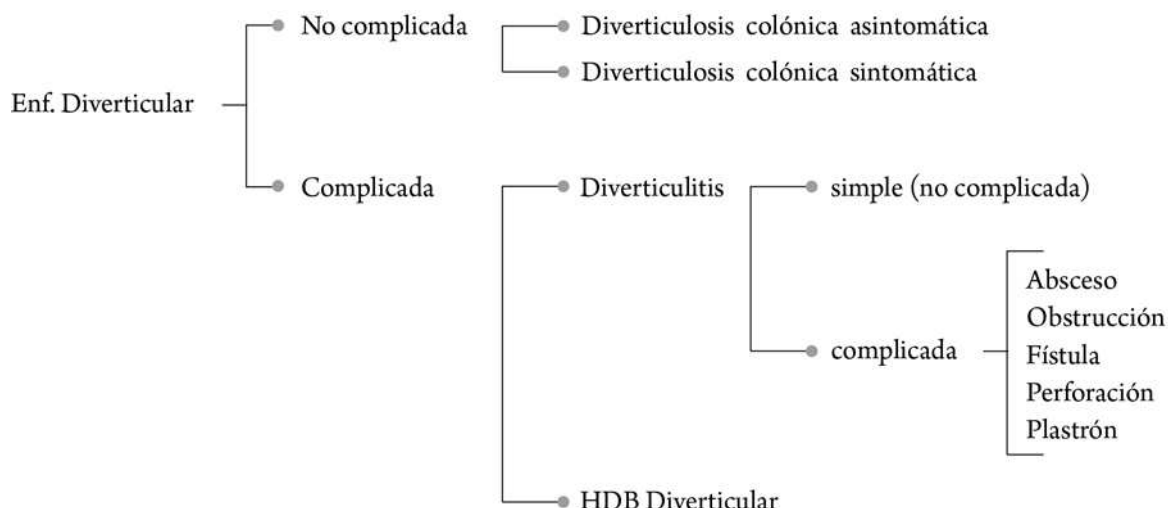
Fisiopatología

- Debilidad anatómica focal en la pared colónica
- Bajo consumo de fibras → heces de pequeño volumen → mayor presión endoluminal para la propulsión → herniación → divertículo

Localización

- Colon descendente y sigmoides: 90%
- Colon transverso: 5%
- Colon ascendente: 5%
- Los divertículos de recto son extremadamente raros y únicamente se han descripto en reportes de casos

Formas de presentación



La mayoría de los pacientes con divertículos colónicos (70-80%) son asintomáticos.

El 20-30% restante presenta síntomas, generalmente relacionados con el desarrollo de complicaciones

Enfermedad diverticular asintomática (diverticulosis colónica)

Hallazgo casual de divertículos colónicos durante la exploración del colon por cualquier motivo (ej. screening de cáncer colorrectal) que no requiere ninguna otra investigación diagnóstica ni seguimiento.

Se aconseja una dieta rica en fibras (30-35 g/día) para prevenir no sólo el desarrollo de síntomas sino la aparición de los divertículos en la población general.

Enfermedad diverticular sintomática no complicada

Manifestaciones clínicas: son inespecíficas y similares a las del síndrome de intestino irritable.

Síntoma principal: dolor abdominal que mejora con la defecación, localizado en hipogastrio o más frecuentemente en FII.

No se presenta con leucocitosis, fiebre ni signos de reacción peritoneal.

La presencia de síntomas obliga a la exploración del colon para descartar otras patologías como cáncer de colon.

La colonoscopia es la técnica de elección.

Tratamiento: dieta rica en fibras (30-35 g/día).

Diverticulitis

Proceso inflamatorio diverticular de espectro variado que, desde una inflamación local subclínica hasta una peritonitis generalizada con perforación libre.

Mecanismo de aparición: perforación de un divertículo, ya sea micro o macroscópica.

Formas clínicas

Dependiendo del tamaño de la perforación y de la capacidad del organismo de contenerla y limitarla:

1. **Diverticulitis simple:** forma más frecuente (75% de los casos). Se origina por la microperforación diverticular limitada por la grasa pericolónica y el mesenterio, conduciendo a una reacción inflamatoria leve peridiverticular (flemón) y al desarrollo de un pequeño absceso pericólico. La diverticulitis simple puede ser abordada con tratamiento conservador. Actualmente existen guías que no recomiendan el tratamiento con ATB de rutina en algunos casos de diverticulitis no complicada, quedando reservados para los pacientes que se presentan con sepsis, repercusión del estado general, embarazo o inmunosupresión.
2. **Diverticulitis complicada:** se produce en el 25% restante de las diverticulitis y supone un grado mayor de inflamación y perforación con el desarrollo de complicaciones (absceso, fístula, obstrucción o perforación libre).

Cuadro clínico

- Dolor abdominal localizado en FII + fiebre + leucocitosis
 - Puede asociarse a: náuseas, vómitos, diarrea, constipación, disuria, polaquiuria
 - Si compromete peritoneo: defensa muscular, dolor a la descompresión, contractura muscular
- NOTA: el dolor puede localizarse en FID cuando el divertículo está en colon derecho y cuando el sigmoide es muy largo y se extiende hasta FID (diagnóstico diferencial con apendicitis aguda).

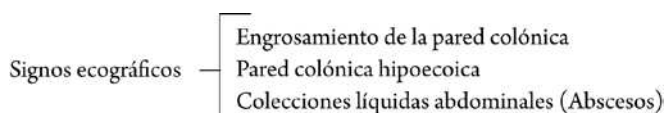
Diagnóstico diferencial

Depende del cuadro clínico y de los síntomas asociados:

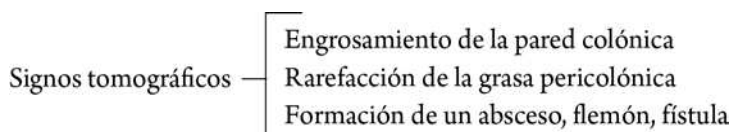
- Patología colónica → gastroenteritis, cáncer, SII, EII, colitis isquémica, colitis diverticular
- Patología renal → infección urinaria, litiasis renal
- Patología ginecológica → enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), embarazo ectópico, torsión de ovario

Enfoque diagnóstico

- 1) **Análisis de laboratorio:** leucocitosis con neutrofilia.
- 2) **Rx de abdomen de pie y acostado:** neumoperitoneo (perforación), signo del revoque (peritonitis), dilatación y niveles hidroaéreos (obstrucción), signo de miga de pan (absceso).
- 3) **Ecografía abdominal y ginecológica:** descarta patología renal, ginecológica y, raramente hace diagnóstico de diverticulitis.



- 4) **TC de abdomen c/contraste oral y EV:** es el método diagnóstico de elección, además provee información pronóstica y es útil en el diagnóstico diferencial.

**Rol de la colonoscopia en la diverticulitis**

- Durante la fase aguda de la enfermedad, la colonoscopia y el colon por enema están contraindicados por el riesgo de perforación
- Se recomienda pedir una colonoscopia 6 a 8 semanas después del episodio de diverticulitis para descartar cáncer, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o colitis isquémica
- Las dificultades técnicas con la colonoscopia en la enfermedad diverticular se deben a:
 - Espasmo intestinal
 - Estrechamiento luminal debido a pliegues prominentes
 - Fijación del colon debida a inflamación previa, fibrosis pericólica

Clasificación de Hinchey

Establece 4 estadios clínicos según el grado de perforación:

ESTADÍO I: Absceso pericólico localizado

ESTADÍO II: Absceso a distancia (pélvico o retroperitoneal)

ESTADÍO III: Peritonitis purulenta que resulta de la ruptura de un absceso pericólico o pélvico

ESTADÍO IV: Peritonitis fecal que resulta de la perforación libre de un divertículo

Tratamiento según clasificación de Hinchey**• HINCHEY I:**

- Manejo ambulatorio
- Dieta líquida
- ATB por VO que cubran anaerobios + bacilos Gram Negativos BGN (Ciprofloxacina + Metronidazol; Amoxicilina/Acido clavulánico) por 7 a 10 días
- Control en 48 hs, si hay mejoría progresar con la dieta. Si no hay mejoría, internar y pedir TC de abdomen

• HINCHEY II:

- Internación
- Nada por boca
- Plan de hidratación parenteral
- Analgesia: evitar el uso de Morfina, ya que aumenta la presión intracolónica por hipersegmentación, aumentando el riesgo de perforación. Se sugiere el uso de meperidina
- Antibióticos por vía EV: existen diferentes esquemas (Ampicilina Sulbactam; Ciprofloxacina + Metronidazol; Metronidazol + Gentamicina o Piperacilina Tazobactam). Si en 48 hs hay mejoría, se pueden rotar los antibióticos a VO. Si no hay mejoría, debe sospecharse flemón o colección (absceso).
- Drenaje del absceso por vía percutánea cuando el tamaño es > 4 cm y tiene localización pélvica. Tratamiento conservador si es < 4 cm y de localización mesocólica o paracólica (algunas guías recomiendan como tamaño de corte > 0 o < 3 cm)

• HINCHEY III/IV:

- Antibióticos por vía EV
- Cirugía de urgencia
- Hinchey III (peritonitis purulenta): laparoscopia con lavado peritoneal y drenaje
- Hinchey IV (peritonitis fecal): resección de sigmoides

Indicaciones de cirugía de urgencia

- Falta de respuesta al tratamiento conservador
- Signos de sepsis, obstrucción, perforación o fístula
- Abscesos no pasibles de drenaje percutáneo o que han fallado al mismo
- Hinchey III/IV

Indicaciones de cirugía electiva

- Posterior a un primer episodio de diverticulitis complicada
- Posterior a un segundo episodio de diverticulitis no complicada
- En pacientes < 50 años o en inmunocomprometidos posterior al primer episodio de diverticulitis no complicada

Se recomienda entre 6 y 8 semanas después del episodio de diverticulitis.

El procedimiento de elección es la **resección y anastomosis primaria** y puede llevarse a cabo de forma convencional o por vía laparoscópica. Esta última se asocia con menor tiempo de recuperación, menor tiempo de estadía hospitalaria y menor morbilidad.

Hemorragia diverticular

Causa más común de sangrado digestivo bajo masivo (30 - 50% de los casos).

Se estima que 15% de los pacientes con diverticulosis sangrarán en algún momento de la vida.

Se detiene espontáneamente en el 70-80% de los casos.

El consumo de AINEs aumenta el riesgo de sangrado diverticular.

Mecanismo: se origina por la erosión de la pared del vaso nutricional en el lugar donde éste discurre en contacto con el fondo del divertículo. Es más frecuente en el colon derecho (49 - 90%), probablemente por el mayor diámetro de su cuello y por ser la pared del colon más fina a ese nivel.

Clínicamente se presenta con sangrado abrupto, indoloro y de gran volumen. Puede haber melena cuando el sangrado es lento y originado en colon derecho.

El diagnóstico y tratamiento de la hemorragia diverticular deben seguir los principios generales de cualquier hemorragia digestiva baja.

Rol de la colonoscopia en la hemorragia diverticular

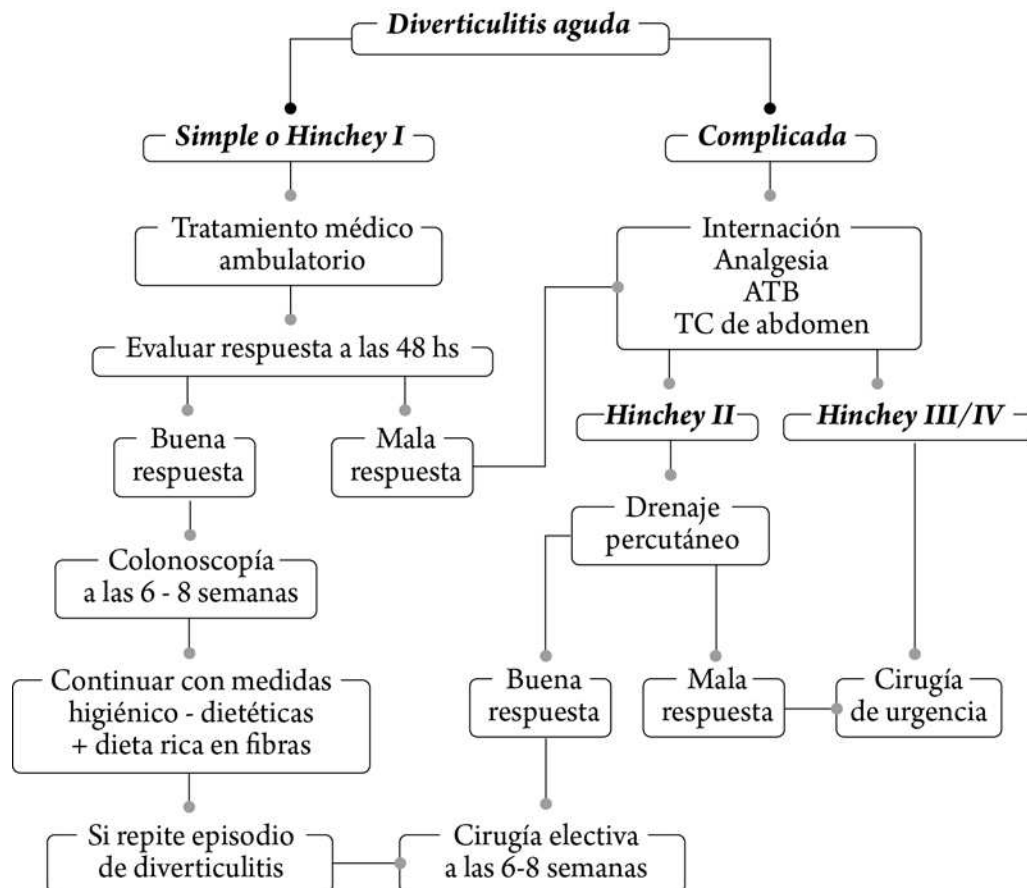
- Se sugiere reservarla para el sangrado autolimitado y una vez que el paciente esté hemodinámicamente estable.
- En caso de encontrar el divertículo sangrante, se puede realizar tratamiento endoscópico con **métodos de inyección** (adrenalina +/- polidocanol), **métodos térmicos** (coagulación con Argón Plasma o coagulación mono o bipolar) y actualmente también están descriptos **métodos mecánicos** (banding o clips en divertículo sangrante).

- En caso de no contar con ninguno de los métodos anteriormente nombrados, una opción válida es realizar un tatuaje de la lesión para guiar al cirujano

Indicaciones de cirugía de urgencia en la hemorragia diverticular

- Inestabilidad hemodinámica que no responde a reanimación
- Transfusión sanguínea > 6 USG
- Hemorragia recurrente masiva

Algoritmo diagnóstico y terapéutico en la diverticulitis aguda



Bibliografía:

1. Floch MH. Colonic Diverticulosis and Diverticulitis: National Diverticulitis Study Group, 2008 Update. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2008; Volume 42, Number 10.
2. Martel J. History, Incidence and Epidemiology of Diverticulosis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2008; 42:1125-1127.
3. Floch MH. Symptom Severity and Disease Activity Indices for Diverticulitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2008; 42:1135-1136.
4. Sarma D. Diagnostic Imaging for Diverticulitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2008; 42:1139-1141.
5. Lewis M. Bleeding Colonic Diverticula. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2008; 42:1156-1158.
6. Hale WB. Colonoscopy in the Diagnosis and Management of Diverticular Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2008; 42:1142-1144.
7. Trivedi CD. Emerging Therapies for Diverticular Disease of the Colon. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2008; 42:1145-1151.
8. Floch CL. Emergent and Elective Surgery for Diverticulitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2008; 42:1152-1153.
9. Moreno-Osset E, Iantorno G. Enfermedad diverticular del colon. *Guías de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG)* 2006; 20:181-188.
10. Murphy T, Hunt RH, Fried M, Krabshuis JH. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Enfermedad Diverticular. 2004
11. Beckham H, Whitlow C. The Medical and Nonoperative Treatment of Diverticulitis. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22:156-160.
12. Stocchi L. Current indications and role of surgery in the management of sigmoid diverticulitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(7):804-817
13. Feagans J, Raskin JB. Historical Perspectives and the Spectrum of Diverticular Disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:S3-S6.
14. Strong SA. Acute Diverticulitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:S62-S69
15. Beddy D, Wolff B. Advances and Dilemmas in Diverticular Disease Surgery for Recurrent Diverticulitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:S74-S80.
16. Andersen JC, Bundgaard L, Elbrond H, Laurberg S, Walker LR, Stovring J. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Danish Medical Journal* 2012; 59(S):C4453.
17. Boynton W, Floch M. New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2013; 6(3):205-213.
18. Peery AF, Sandler RS. Diverticular Disease: Reconsidering Conventional Wisdom. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; S1542-3565(13)00623.

COLITIS ULCEROSA

Autores: Gustavo Correa, Martín Yantorno, Joaquín Epele

Definición

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica caracterizada por la inflamación difusa de la mucosa colónica, que compromete el recto y se extiende en forma ascendente de modo continuo y simétrico, que cursa con periodos de remisiones y exacerbaciones periódicas, pudiendo causar discapacidad.

Epidemiología

- La incidencia y prevalencia difieren según las regiones consideradas. Los países del norte de Europa y América e Israel presentan alta incidencia. Mientras que países del este de Europa, Asia, África y América del Sur presentan baja incidencia.
 - Incidencia: 1,2 a 20,3 casos/100.000 personas/año.
 - Prevalencia: 7,6 a 24,6 casos/100.000 personas/año.
- Presenta un curso bimodal. Puede iniciarse desde la primera infancia hasta la edad adulta, aunque más del 80% se diagnostican entre los 20 y 30 años, con un segundo pico entre los 60 y 70 años. La CU es más frecuente que la EC en todos los grupos etarios excepto en los niños.
- La relación hombre - mujer es 1:1.
- El curso de la CU puede ser como una enfermedad leve con baja prevalencia de recaídas, hospitalizaciones y complicaciones (50% de los pacientes) o, en cambio, como una enfermedad más severa, pudiendo desarrollar complicaciones que requieren cirugía.
- No presenta mayor mortalidad que la población general, pero genera gran morbilidad y costos.

Etiología y fisiopatogenia

La etiología es desconocida, intervienen varios factores: ambientales, inmunológicos y genéticos.

Ambientales

- Factores de riesgo:
 - Países industrializados, zonas urbanas y alto nivel socioeconómico presentan mayor riesgo, comparado con países menos desarrollados, poblaciones rurales y bajo nivel socioeconómico respectivamente.
 - Dieta: el alto consumo de grasa, ácidos grasos omega-6, carne y azúcares refinados se asociaron a un mayor riesgo.
 - Vacunación: con anti-pertusis y anti-poliovirus podrían aumentar el riesgo.
 - Anticonceptivos orales: aumenta el riesgo, principalmente de EC.
- Factores protectores:
 - Tabaquismo: protegería de la enfermedad.
 - Apendicectomía: con diagnóstico histológico de apendicitis, previene el desarrollo de CU, especialmente si se realizó a edades tempranas (<10 años).
 - Dieta: la ingesta de vegetales y de frutas provocó una disminución del riesgo de estas enfermedades.
 - Lactancia: efecto protector, principalmente si fue por más de 6 meses.

Inmunológicos

En individuos genéticamente predispuestos, factores exógenos (flora entérica normal) y del huésped (la función de barrera del epitelio intestinal, la respuesta inmune innata y adaptativa) provocan un estado crónico de desregulación de la función inmune de la mucosa que se halla también modificado por factores ambientales específicos (por ejemplo el tabaquismo).

Estímulos ambientales actúan sobre el sistema inmune de la mucosa y conducen a la inflamación crónica e incontrolada.

Genéticos

Existe mayor evidencia de susceptibilidad genética en EC, aunque en CU se han descrito alguna alteraciones:

- Herencia poligénica, RR en hermano con CU 7 - 17%, gemelos monocigotas concordancia 6–16% y gemelos dicigotas 0 - 5%.
- NOD2/ CARD15: regulan citoquinas proinflamatorias, como el TNF α .
- Polimorfismo genético de DLG5, MDR1 (gen de multirresistencia a drogas) y del receptor de IL-23.
- La asociación más significativa es con el alelo DRB10103 asociado CU extensa y manifestaciones extra intestinales.

Diagnóstico

El diagnóstico debe basarse en la **combinación de los hallazgos clínicos y resultados de estudios endoscópicos, imágenes, laboratorio e histológicos**.

Anamnesis

Ante la sospecha de EII se deben investigar los siguientes elementos:

- Tabaquismo.
- Antecedentes quirúrgicos: apendicectomía, resecciones previas, lesiones perianales.
- Antecedentes familiares: EII, enfermedad celíaca, pólipos o cáncer de colon y enfermedad hepática.
- Fármacos: AINES (pueden producir lesiones en intestino delgado y colon, o gatillar un brote de EII), antibióticos (pueden generar diarrea, colitis pseudomembranosa) y otros que como por efecto adverso pueden generar diarrea (por ejemplo: colchicina).
- Drogas: el alcohol puede inducir diarrea, la cocaína se asocia a colitis isquémica. El abuso de sustancias es un factor de riesgo para hepatitis virales o HIV que pueden alterar el enfoque terapéutico posterior.
- Cronicidad: evaluar síntomas intestinales o extraintestinales previos. Los cuadros agudos deben hacer alertar la presencia de otros diagnósticos diferenciales.
- Enfermedades asociadas: enfermedad tiroidea, diabetes, collagenopatías, anemia perniciosa, etc.
- Exposición a patógenos: viajes (zonas endémicas para *E histolítica*), posibilidad de intoxicaciones o infecciones, casos en convivientes. Es importante interrogar sobre *antecedentes de ingesta de leche no pasteurizada* (por la posibilidad de infección por *M bovis* - diagnóstico diferencial con EC).
- Hábito sexual: el coito anal puede explicar casos de proctitis infecciosas.

Manifestaciones clínicas

La forma de presentación es variable y heterogénea, ya que el fenotipo de cada paciente particular depende de varios factores: localización de la enfermedad, intensidad de la inflamación, extensión de la enfermedad, presencia de complicaciones intestinales y manifestaciones extraintestinales (MEI).

Los síntomas y signos que deben hacer sospechar CU son:

Manifestaciones intestinales:

- Diarrea: es el síntoma más frecuente. Es crónica, habitualmente con sangre, también puede presentar moco y/o pus. Se acompaña de síntomas rectales (pujos y tenesmo). Su intensidad y frecuencia se relaciona con la severidad de la enfermedad.
- Dolor abdominal: no es un síntoma frecuente. Puede ser tipo malestar abdominal o tipo cólico, predefecatorio que cede con la evacuación o persistente. Puede asociarse a distensión abdominal. El dolor persistente e intenso debe hacer sospechar en una complicación de la CU.
- Manifestaciones perianales: son infrecuentes (fistulas simples).

Manifestaciones sistémicas:

- Pérdida de peso: infrecuente, si es significativa es un signo de severidad.
- Fiebre: se asocia a brotes severos o enfermedad complicada.
- Otros: astenia y anorexia.

Tabla I

Manifestaciones y evolución clínica					
Síntomas	CU	EC	Signos	CU	EC
Diarrea	++++	+++	Fisura anal	+	+++
Sangre	++++	+	Fístulas perianales	+	+++
Tenesmo	+++	++	Masa palpable	+	+++
Dolor abdominal	++	+++	Pérdida de peso	++	+++
Vómitos	+	++			
Fiebre	++	+++			
Evolución clínica					
CU	Recidivante / crónica continua/ fulminante				
EC	Lenta y progresiva/ rara vez fulminante				
Recidiva post quirúrgica	CU ++		EC +++		
++++: muy frecuente, +++: frecuente, ++: infrecuente, +: raro					

Manifestaciones extraintestinales (MEI):

Se presentan en el 25 a 40% de los pacientes. Pueden preceder al diagnóstico de la EII o aparecer durante la evolución de la misma.

Tabla II

Manifestaciones extraintestinales	
Cutáneas y orales • Eritema nodoso (15%) • Pioderma gangrenoso (1-5%) • Pioestomatitis • Otras: psoriasis, s. de Sweet	Hematológicas y vasculares • TVP • Anemia hemolítica Coombs (+) • Arteritis de grandes vasos
Osteoarticulares • Artritis periféricas (2-23%) • Artritis centrales: espondilitis anquilosante / sacroileítis (2-6%) • Osteopatía hipertrófica: sinovitis, periostitis (15%)	Hepatobiliares • Colangitis esclerosante primaria • Hepatitis autoinmune
Oculares • Epiescleritis y escleritis (3%) • Uveítis (0.5-3%) • Conjuntivitis	Miscelaneas • Pulmonares: Bronquiectasias, trastornos de difusión, derrame pleural, vasculitis, alveolitis fibrosante • Cardíacas: Pericarditis, trastornos de conducción • Neurológicas: Polineuritis, mononeuritis, mielitis transversa • Tiroideas: hipertiroidismo • Pancreatitis crónica

Las MEI pueden asociarse a la actividad de la EII y responder al tratamiento (ver tabla III).

Tabla III

MEI: relación con la actividad y la respuesta al tratamiento de la EII		
MEI	Relación con la actividad	Respuesta al tratamiento
Eritema nodoso	Fuerte	Buena
Artritis periférica tipo 1 (oligoarticular, asimétricas, de grandes articulaciones)	Fuerte	Buena
Pioderma gangrenoso	Intermedia	Regular
Artritis periférica tipo 2 (Poliarticular, simétrica, pequeñas articulaciones)	Intermedia	Regular
Uveítis	Intermedia	Regular
Sacroileítis/ espondilitis	Débil	Mala
CEP	Débil	Mala

Diarrea sanguinolenta y/o sangrado rectal y/o urgencia rectal son los síntomas más frecuentes.
Durante el examen físico deben evaluarse: signos vitales, sensibilidad, distensión y presencia de masas abdominales, examen perianal y tacto rectal.
Es recomendable medir peso e IMC

Estudios endoscópicos

Videocolonoscopia: es el método de elección para evaluar la afectación mucosa en el brote agudo y remisión. Permite establecer la severidad, la extensión y tomar biopsias.

- Hallazgos (dependen de la actividad): compromiso de recto con afectación mucosa continua y simétrica, pérdida del patrón vascular, eritema, congestión, friabilidad mucosa espontánea (sangrado al roce del equipo) o inducida (sangrado tras generar leve presión con una pinza de biopsias cerrada), sangrado espontáneo, úlceras (superficiales/ profundas, aisladas/múltiples, extensas, confluentes), estenosis (es sugerente de cáncer colorrectal).
- **Evaluación de severidad**
 - Según el índice de actividad endoscópica
 - Leve: mucosa eritematosa, congestiva con disminución del patrón vascular.
 - Moderado: eritema intenso, ausencia del patrón vascular, sangrado al roce, mucosa granular, erosiones y úlceras superficiales.
 - Severo: sangrado espontáneo, úlceras profundas.
 - Actualmente se ha validado el índice de severidad endoscópica en CU (UCEIS), que toma como variables objetivas de severidad al patrón vascular, sangrado, erosiones y úlceras con la suma de 0 a 8.
- **Evaluación de extensión**
 - Proctitis: afectación limitada al recto (desde unión recto sigmoidea al margen anal).
 - Colitis izquierda: afectación distal al ángulo esplénico.
 - Colitis extensa: afectación proximal al ángulo esplénico (incluye pancolitis).
 - Colitis distal: incluye proctitis y colitis izquierda.
- **Afectación discontinua**
 - Preservación rectal y parche cecal: el respeto rectal macroscópico y microscópico está descrito en niños con CU antes de iniciar tratamiento. En adultos se puede ver respeto o inflamación parcheada de recto durante el tratamiento tópico o sistémico. El parche cecal en colon derecho se puede ver en las colitis izquierdas. En adultos con CEP o hepatopatías se puede ver afectación parcheada.
 - Ileitis por reflujo: puede ser macroscópica (erosiones) o microscópica. Se observa en el 20 % de las pancolitis.
 - Respeto o preservación apendicular: se informa hasta en el 75% de los pacientes con CU. La inflamación apendicular se podría asociar a mejor evolución y mayor riesgo de pouchitis.

- Siempre se debe intentar realizar *colonoscopia con ileoscopia*, con toma de biopsias de todos los segmentos (rotular en frascos diferentes), independientemente del compromiso mucoso macroscópico, incluido el recto y el íleon (se recomienda al menos 2 biopsias por segmento).
- En casos de inflamación severa se recomienda la evaluación por rectosigmoidoscopia por el riesgo de perforación.

VEDA: indicada si presenta síntomas digestivos altos.

Cápsula endoscópica y enteroscopia: eventual utilidad en EC y en colitis no clasificadas (*ver EC*).

Estudios por imágenes

En todo paciente con EII debe evaluarse el compromiso (del colon y eventualmente del intestino delgado) y la extensión de la enfermedad. Para ello existen distintas modalidades:

- Rx simple de abdomen (decúbito dorsal): en una CU severa es útil para descartar megacolon tóxico (*ver más adelante*), se pueden observar signos como:
 - Engrosamiento de la pared del colon.
 - Dilatación colónica (colon transversal $\geq 5,5$ cm es diagnóstico de megacolon).
 - Distensión de las asas del intestino delgado.
- Colon por enema: actualmente presenta poco uso.
 - En un brote severo está contraindicado por el riesgo de perforación y agravamiento del cuadro.
 - En un brote leve o moderado no está contraindicado, los hallazgos son:
 - Mucosa granular, úlceras, pólipos y pseudopólipos.
 - Colon tubular, con pérdida de las haustras, aumento del espacio presacro (≥ 1 cm en incidencia lateral).
- Ecografía trans-abdominal: ha demostrado alta sensibilidad en operadores experimentados (80-90%) en diagnosticar inflamación intestinal (delgado y colon). Es útil en el monitoreo y seguimiento de la actividad y extensión de la enfermedad.
- Colonografía virtual: la colonografía por TC o RNM es una tecnología en evolución. Actualmente la información no es concluyente para evaluar la actividad y extensión de la enfermedad.
- El estudio del intestino delgado en CU con tránsito de intestino delgado (TID) seguido de entero-TC, entero-RNM, endocápsula y enteroscopia, no se deben hacer de rutina. Estarían indicados cuando hay dificultades diagnósticas (preservación rectal, ileítis por reflujo macroscópica, síntomas atípicos) además de la ilioscopia para diferenciar entre CU y EC (*ver EC*).

El diagnóstico de estenosis colónica, por endoscopia y/o por imágenes, en CU de larga evolución obliga a descartar cáncer de colon.

Tabla IV

Hallazgos radiológicos					
Característica	CU	EC	Compromiso	CU	EC
Estenosis	+	+++	Rectal	100%	50%
Fistula y abscesos	++	+++	Colónico	Simétrico Continuo	Asimétrico Discontinuo
Pérdidas de haustras	+++	++	Ileon terminal	+	+++
Engrosamiento parietal	escaso	notorio	Úlceras	superficiales	profundas
Dilatación tóxica	+++	+	Pseudopólipos	+++	+

Estudio histopatológico

Las biopsias de marco colónico incluido el recto y el íleon (≥ 2 por segmento, rotuladas y separadas) deben ir acompañadas por información clínica, edad, tiempo de enfermedad y tipo de tratamiento.

Los hallazgos dependen de la actividad y del tiempo de evolución de la enfermedad. En general se pueden ver cambios inflamatorios agudos, epiteliales y arquitecturales a nivel de la mucosa.

Tabla V

Hallazgos histológicos en CU		
Cambios inflamatorios agudos	Cambios epiteliales	Cambios arquitecturales
• Infiltrado de PMN, plasmocitos, linfocitos y eosinófilos • Abscesos crípticos	• Depleción de mucina • Metaplasia de células de Paneth	• Ramificación críptica • Distorsión críptica • Atrofia críptica

Enfermedad incipiente: infiltrado basal de células plasmáticas (alto valor predictivo de EII).

Enfermedad establecida: infiltrado basal y subcríptico de células plasmáticas, infiltrado celular difuso en toda la mucosa, neutrófilos epiteliales (criptitis y abscesos crípticos), distorsión arquitectural (distorsión y atrofia críptica).

Estudios de laboratorio

Evaluar reactantes de fase aguda, anemia, parámetros nutricionales. Debe incluirse medición de *biomarcadores* como *proteína C reactiva* (PCR) o eritrosedimentación en su defecto, y calprotectina si está disponible (como marcador de inflamación intestinal, presenta mayor utilidad en el seguimiento como parámetro de curación mucosa y predictor de recaída, que para el diagnóstico). Ante episodios de brote debe descartar infecciones mediante análisis de toxina para *C.difficile*, coprocultivo y parasitológico.

- pANCA y ASCA: pueden utilizarse para el diagnóstico y pronóstico, aunque su beneficio para el diagnóstico y para la diferenciación entre CU y EC es limitada.
 - pANCA está presente en el 60-85% de los pacientes con CU y en el 5-10% de los pacientes con EC.
 - ASCA está presente en el 10-15% de los pacientes con CU y en el 50-60% de los pacientes con EC.
- PCR: se encuentra aumentada en el 50-60% de los pacientes con CU.
 - Valor >20 mg/L se correlaciona con exacerbación dentro de las 6 semanas.
 - Valor >10 mg/l en enfermedad severa a 1 año del diagnóstico presenta mal pronóstico y elevada probabilidad de colectomía.
 - Valor >5 mg/L es un predictor favorable de respuesta a terapia biológica.

La PCR y calprotectina constituyen una herramienta de gran utilidad para el monitoreo de la enfermedad

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial es con EC. En el 10% de los casos no se puede diferenciar entre CU y EC pese a la presentación clínica, estudios por imágenes, características endoscópicas e histología de múltiples biopsias de marco colónico denominando a esta entidad **Colitis no clasificada** y se reserva el término **Colitis Indeterminada** para cuando el examen histopatológico del colon no es concluyente para diferenciar entre CU y EC posterior a la colectomía. El manejo terapéutico de la colitis no clasificada es igual al de la CU.

Otros diagnósticos diferenciales:

- Colitis o proctitis infecciosas: bacterias invasivas, amebiana, virales (CMV, HSV y HIV), infecciones de transmisión sexual (*N gonorrhoeae*, *C trachomatis* (LGV y otros), VHS tipo 2, Sífilis), gérmenes oportunistas en inmunocomprometidos.
- Colitis pseudomembranosa.
- Colitis o proctitis isquémica.
- Colitis o proctitis actínica.

Es importante diferenciar entre CU y EC por implicancias en el curso clínico, pronóstico, respuesta al tratamiento médico, necesidad de cirugía y tasa de recurrencia postquirúrgica.

Clasificación

La clasificación de la enfermedad permite tener uniformidad de criterio, determinar el grado de severidad y orientar el tratamiento.

Existen varios índices para evaluar la severidad de la CU en base a parámetros clínicos, de laboratorio y/o endoscópicos: criterios de Truelove-Witts original (*ver tabla VI*) y modificado, índice de Mayo, clasificación de Montreal entre otros.

Tabla VI

Criterios de Truelove-Witts			
Variables	Leve (1 punto)	Moderada (2 puntos)	Grave (3 puntos)
Deposiciones/día	< 4	4-5	≥6
Sangre	-	-/+	+
Frecuencia cardíaca	< 90	≤90	>90
Temperatura axilar	< 37,5 °C	≤37,8 °C	> 37,8 °C
Hemoglobina (g/dl)	>11,5	≥10,5	<10,5
ERS o PCR	<20 mm/h Normal	≤30 mm/h ≤30 mg/l	>30 mm/h >30 mg/l
Enfermedad inactiva: ≤ 6 puntos - Brote leve: 7 a 10 puntos - Brote moderado: 11 a 14 puntos Brote severo: 15 a 18 puntos			

La clasificación de Montreal (*ver tabla VII*) permite evaluar la severidad y el pronóstico de la enfermedad teniendo en cuenta la edad de presentación (*Age*), extensión (*extension*) y severidad (*severity*).

Tabla VII

Clasificación de Montreal				
Edad (A)				
A1: < 16 años		A2: ≥16 y <40 años		A3: ≥40 años
Extensión (E)				
E1		Proctitis ulcerosa (compromiso limitado al recto)		
E2		CU izquierda (compromiso colorrectal distal al ángulo esplénico)		
E3		CU extensa (compromiso colorrectal proximal al ángulo esplénico)		
Severidad (S)				
	S0	S1	S2	S3
	Remisión	Leve	Moderada	Severa
Deposiciones/día	Asintomático	≤ 4	>4 +/-	≥ 6 +
Sangre		Puede	Si	Si
Signos sistémicos		Ausentes	Ausentes	FC >90/min o T >37,5°C o Hb <10,5 g/dl o ERS >30 mm/h
FC: frecuencia cardíaca; T: temperatura; Hb: hemoglobina				

Formas de presentación:

- Edad de inicio: A1 se asocia a enfermedad más agresiva, A3 se asocia a mayor riesgo de colectomía.
- Debut de la enfermedad: S1 (20%), S2 (70%) y S3 (10%).
- Curso crónico: Intermitente (alterna entre remisión y recaída, 80%) y continuo (20%).

Definiciones

Si bien algunas definiciones son arbitrarias, es necesario conocerlas porque muchas de ellas tienen implicancias terapéuticas:

- **Enfermedad activa:** se refiere a la actividad biológica, se clasifica en leve, moderada y severa (colitis aguda grave), determinada en la práctica clínica por los criterios de Truelove-Witts en conjunción con sigmoidoscopia para confirmar colitis activa.
- **Remisión:** resolución completa de los síntomas y curación mucosa endoscópica, combinando los índices clínicos y endoscópicos. En la práctica la remisión clínica ≤ 3 deposiciones/día, sin sangrado ni urgencia.
- **Respuesta:** mejoría clínica y endoscópica, dependiendo del índice de actividad utilizado (disminución $>30\%$) y además disminución del sangrado rectal y actividad endoscópica.
- **Recaída:** brote de los síntomas en un paciente con CU en remisión clínica, de forma espontánea o después del tratamiento médico.
 - Recaída temprana: <3 meses después de alcanzar la remisión post tratamiento.
 - Patrón de recaída:
 - Poco frecuentes: ≤ 1 /año.
 - Frecuentes ≥ 2 recaídas/año.
 - Continua: síntomas persistentes de CU activa sin un período de remisión.
- **Colitis refractaria a corticoides:** pacientes con enfermedad activa a pesar de prednisolona a dosis plena (0,75 mg/kg/día o 1 mg/kg/día de prednisona, o equivalente) durante un período de 4 semanas.
Esta definición es controvertida ya que en la CU severa la corticorresistencia se define como la falta de respuesta clínica tras la administración de corticoides a dosis plena por vía EV durante 7, 5 o 3 días según guías y consensos (3° día según Consenso europeo 2012).

En la práctica se podría utilizar 4 semanas para la CU leve o moderada y 3-7 días para la severa (lo importante es el diagnóstico temprano del fracaso terapéutico)

- **Colitis dependiente de corticoides:** pacientes que no pueden reducir los corticoides por debajo del equivalente de prednisolona 10 mg/día dentro de 3 meses de empezar los corticoides, sin enfermedad activa recurrente o recaída temprana después de suspender los corticoides (es probable que evolucione con una reducción en la duración como umbral para la terapia biológica).
- **Colitis refractaria a inmunomoduladores:** pacientes que presentan enfermedad activa o recaída a pesar del tratamiento con tiopurinas en dosis adecuada durante al menos 3 meses (azatioprina 2-2,5 mg/Kg/día o 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/día en ausencia de leucopenia).
- **Colitis refractaria distal:** persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento con corticoides orales y SASA oral más tópica durante 4-8 semanas.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son la *inducción y el mantenimiento de la remisión* de los síntomas para proporcionar una mejor calidad de vida, reducción de la necesidad de corticoides a largo plazo y la minimización del riesgo de cáncer. La elección del tratamiento se hace en base al grado de severidad y la extensión de la enfermedad, presencia de complicaciones y MEI.

El enfoque debe ser multidisciplinario (gastroenterólogos, clínicos, cirujanos, patólogos, infectólogos, especialistas en imágenes, nutricionistas, dermatólogos, reumatólogos, psicólogos, enfermeros y otras disciplinas) para lograr el mejor enfoque terapéutico posible.

Recomendaciones

- Tratamiento individualizado: participación del paciente en la decisión del plan terapéutico, teniendo en cuenta eficacia y efectos adversos (EA) de tratamientos previos, complicaciones y MEI.

- Desalentar el consumo de tabaco: el tabaquismo se asocia a mayor requerimiento de corticoides, inmunosupresores y cirugías.
- Descartar tuberculosis (radiografía de tórax y PPD).
- Revisar de rutina el estado de vacunación.
 - En pacientes inmunosuprimidos:
- Las vacunas a virus vivos están contraindicadas, estas deben indicarse antes de iniciar tratamiento o al momento del diagnóstico.
- Vacunar contra influenza y neumococo, se debería evaluar antitetánica y antimeningocócica.
- Hepatitis B: descartar antes de iniciar tratamiento y si es negativo se debe vacunar.
- HPV: las guías actuales recomiendan en las mujeres realizar PAP anual y considerar la administración de la vacuna contra el HPV a todas las mujeres entre las edades de 9 y 26 años.
- En todos los pacientes se debe tratar la anemia (transfusiones, hierro EV o VO según lo requiera).

Conceptos importantes para el uso correcto de los fármacos

- **Corticoides:** *se recomienda no prolongar su uso más de 12 semanas.*
 - Dosis: TPI (tratamiento parenteral intensivo) prednisolona 1 mg/kg/día o hidrocortisona EV 100 mg c/6-8 hs. Prednisona vía oral 40 mg (60 mg presenta igual beneficio y más EA).
 - Corticoides tópicos: presentación en supositorios, enemas líquidos o espumas. La biodisponibilidad no influye en la eficacia pero si en la toxicidad, por lo que se prefieren los corticoides de baja disponibilidad.
 - De alta biodisponibilidad: hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona y betametasona.
 - De baja biodisponibilidad: budesonida, beclometasona y prednisolona metasulfobenzoato.
 - Pautas de descenso: disminuir la dosis de prednisona de 5-10 mg por semana hasta llegar a 20 mg (se mantiene por 2 o 3 semanas) y luego descender de 4-5 mg semanalmente.
 - Presentan eficacia en la inducción, pero un bajo porcentaje de curación mucosa.
 - Si se prolonga su uso o si el mismo es repetido, debe complementarse con terapia de protección ósea (calcio y vitamina D).
- **Aminosalicilatos:** son eficaces para inducir y mantener la remisión.
 - El efecto terapéutico de la sulfasalazina está mediado por la molécula de 5-ASA (mesalazina).
 - Se han desarrollado fármacos que liberan altas concentraciones de 5-ASA en lugares específicos del intestino.
 - Hay diferentes formas de administración: oral y rectal (supositorios y enemas líquidos o espumas).
 - Los sistemas de administración oral se pueden dividir en compuestos azoicos, de liberación controlada, dependiente del pH (ya sea pH 6 o pH 7) y combinados (*ver tabla VIII*).

Tabla VIII

Aminosalicilatos				
	Fórmula	Presentación oral	Liberación	Sitio de liberación
Sulfasalazina	Sp-5-ASA	500 mg	pH dep	Colon
Mesalazina 5-ASA				
Pentasa®	Granulos de metil celulosa	1g	pH (poca influencia)	Duodeno a colon distal
Salofalk®	Resina acrílica (Eugradit L)	0,5-1-1,5 g	pH 6	Yeyuno medio a colon distal
Claversal®		0,5 g		
Asacol®	Resina acrílica (Eugradit S)	0,4-0,8 g	pH 7	Ileon terminal a colon
Mesavant®	MMX	1,2 g	Prolongada pH 7	Colon
Anillo azoico				
Olsalazina	Dímero 5-ASA	500 mg	pH dep	Colon
MMX: multi matrix system				

- Administración rectal: supositorios 250-500 mg (alcance hasta 10 cm de recto), enemas líquidos 1 g (alcance hasta ángulo esplénico) y espumas 1 g (alcance hasta colon sigmoide o descendente).
- La 5-ASA es una droga que tiene un muy buen margen de seguridad, es bien tolerada en el 80-90% de los pacientes intolerantes a la sulfasalazina (intolerancia a la sulfapiridina: náuseas, vómitos, dispepsia, anorexia y cefalea) tienen buena tolerancia a la 5-ASA.
- Entre el 5 y 15 % puede presentar algún tipo de efecto adverso. Los más frecuentes son: rash cutáneo, cefalea y fiebre, otros pero poco frecuentes son pancreatitis, neumonitis, pericarditis y nefritis intersticial. Son eficaces para inducir remisión de CU activa leve o moderada y para mantener la remisión.
- Los datos disponibles no sugieren diferencia en la eficacia entre cualquiera de los preparados de 5-ASA.
- Dosis: ≥ 2 g/día son más eficaces que < 2 g/día para inducir remisión y 1,2 g/día es la dosis mínima para mantener la remisión. La dosificación una vez al día es tan eficaz como dosis divididas.
- Dosis efectiva para inducir remisión: sulfasalazina (4-6 gr/día), mesalazina (2-4.8 gr/día), mezavant (2.4-4.8 g/día), mesalazina en supositorios, enemas líquidos o espumas 1 g/día.
- Ejercen su acción dentro de las 2-4 semanas y son efectivas en el 40-80% de los pacientes.
- **Tiopurinas:** la azatioprina (AZA) y su metabolito activo la 6-mercaptopurina (6-MP) son los inmunomoduladores (IM) más utilizados.
 - Su inicio de acción es lento por lo que debe esperarse 6 meses antes de considerar su no respuesta.
 - Las dosis recomendadas son: AZA 2-2,5 mg/kg/día, 6-MP 1-1,5 mg/kg/día, siendo las formas comerciales en comprimidos de 50 mg.
 - El objetivo es un descenso de los leucocitos a 4.000-5000/ml o un aumento del VCM del 10%.
 - Deben descartarse infecciones crónicas (HIV, HCV, HBV, evaluación ginecológica para descartar infección por HPV) antes de su utilización.
 - Efectos adversos: mielosupresión, hepatotoxicidad, pancreatitis, infecciones. Requieren monitoreo clínico y con laboratorio.
- **Anti-TNF:** tienen eficacia para inducir y mantener de la remisión
 - La elección depende de la disponibilidad, forma de administración, preferencias del paciente y costos.
 - **Infliximab:** dosis de 5 mg/kg (ampollas de 100mg), inducción: 0-2-6 semanas, mantenimiento: cada 8 semanas, administración endovenosa.
 - **Adalimumab:** dosis de 40 mg (jeringa de 40 mg), inducción: 160-80 con separación de 2 semanas, mantenimiento: 40mg cada 2 semanas, administración subcutánea.
 - Todo paciente debe evaluarse en forma temprana para un eventual tratamiento con anti-TNF.
 - Descartar previamente: infección activa o abscesos, comorbilidades como insuficiencia cardíaca o enfermedades desmielinizantes (son contraindicaciones), lupus eritematoso sistémico, antecedentes de neoplasias en los últimos 5 años. Solicitar: PPD (y dosis de refuerzo), radiografía de tórax, serologías para HCV, HBV, HIV.

- **Ciclosporina:** tiene eficacia para inducir la remisión en CU severa cortico refractaria.
 - Dosis inicial: 2 mg/kg/día EV, dosis que puede adaptarse al paciente individual hasta un máximo de 4 mg/kg/día EV (igual eficacia y mayor toxicidad). Podría utilizarse por vía oral 8 a 10 mg/kg/día.
 - La seguridad es el condicionante más importante en el uso de ciclosporina.
 - Tratamiento <3 meses: riesgo de toxicidad renal irreversible. Se debe realizar una correcta transición a tiopurinas y/o anti-TNF.
 - Co-tratamiento con corticoides en pauta de descenso.
 - Experiencia del centro: puede ser determinante para utilizar o no ciclosporina (se debe disponer de facilidades para la determinación de niveles sanguíneos).
- **Tacrolimus:** oral, parece eficaz en inducir respuesta en CU severa cortico refractaria. Aunque el mecanismo de acción es muy similar a ciclosporina, y ambos fármacos muestran eficacias similares en otros escenarios clínicos (trasplantes). Solo la experiencia del equipo podría llevar a preferir tacrolimus, teniendo en cuenta los datos publicados hasta la fecha.

Tratamiento según extensión y grado de actividad

Si la actividad es leve (L) o moderada (M) el tratamiento es ambulatorio y el desempeño de las tareas laborales debe adecuarse al grado de compromiso de paciente. Si la actividad es severa (S) el paciente debe ser internado.

Proctitis L o M: se recomienda el tratamiento con supositorios de 5-ASA 1 g/día (tratamiento de elección). Los enemas líquidos o espumas de 5-ASA son una alternativa.

- Los supositorios son más eficaces para el recto y son mejor tolerados que los enemas.
- El tratamiento combinado con 5-ASA oral y tratamiento tópico (5-ASA o corticoides) es más eficaz que cualquiera de los dos solos y debe ser considerado para escalar el tratamiento.
- Proctitis refractaria puede requerir tratamiento con inmunosupresores y/o biológicos (anti TNF).

Colitis izquierda L o M: se recomienda el tratamiento con 5-ASA combinado, oral (≥ 2 g/d) y enemas (1 g/d, líquida o espuma).

- El tratamiento combinado con mesalazina oral y tratamiento tópico (5-ASA o corticoides) es más eficaz que cualquiera de los dos solos.
- En la colitis refractaria a 5-ASA los corticoides sistémicos son apropiados.

Colitis extensa L o M: se recomienda el tratamiento con 5-ASA combinado, oral (≥ 2 g/d) y enemas (1 g/d, líquida o espuma) para aumentar la tasa de remisión.

- En la colitis refractaria a 5-ASA los corticoides sistémicos son apropiados.

Colitis severa de cualquier extensión: es indicación de internación y TPI con corticoides, es el tratamiento de primera línea.

• Manejo:

1. Radiografía de abdomen.
2. Evaluación de toxinas A y B de *C. difficile* en materia fecal y coprocultivo para gérmenes comunes.
3. RSC con biopsias para evaluar la severidad endoscópica e infección por *C. difficile* y CMV.
4. Evaluar el riesgo de TBC: Rx tórax y PPD, serologías VHC, VHB y HIV (ante la posibilidad de utilizar anti-TNF).
5. Dieta habitual o nutrición enteral, excepto que haya intolerancia digestiva.
6. NPT sólo en casos de pacientes desnutridos que no toleran la ingesta oral o la nutrición enteral.
7. Profilaxis para TVP.
8. Evitar opioides y anti-diarreicos (aumentan el riesgo de megacolon tóxico).
9. El uso rutinario de antibióticos no está recomendado.
10. TPI: hidrocortisona EV 100 mg c/6-8 hs.

Evaluación de la respuesta:

La respuesta a los corticoides EV se evalúa al 3° día, los criterios de Oxford (frecuencia en las deposiciones $>8/d$ o entre 3 y 8/d más PCR >45 mg/l) se correlaciona con un riesgo de colectomía del 85%.

Si los pacientes no responden al TPI con corticoides, se debe discutir el tratamiento de segunda línea o eventualmente colectomía.

- Tratamiento de segunda línea: anti-TNF (infliximab o adalimumab), ciclosporina o tacrolimus. Si no hay mejoría dentro de 4-7 días de la terapia de rescate, se recomienda colectomía.
- La tercer línea de tratamiento médico puede ser considerada en un centro especializado como un intento más de rescate previo a la colectomía después de una cuidadosa discusión entre el paciente, gastroenterólogo y cirujano colorrectal. Sin embargo, el uso de ciclosporina después de infliximab o viceversa para CU severa mostró una tasa inaceptable de morbilidad y mortalidad.

Complicaciones:

Megacolon tóxico: dilatación tóxica es la dilatación no obstructiva, total o segmentaria del colon ($\geq 5,5$ cm colon transversal en radiografía en decúbito dorsal) asociados a toxicidad sistémica.

- El 5% de los pacientes con colitis aguda grave.
- Factores de riesgo: hipopotasemia, hipomagnesemia, preparación intestinal y el uso de fármacos anti-diarreicos.
- Existe disminución de incidencia y mortalidad debido a: diagnóstico precoz de CU S3, tratamiento médico más intensivo y cirugía.
- Manejo:
 - TPI + manejo general de CU severa.
 - Tratamiento empírico con vancomicina oral hasta que se obtenga el resultado toxina *C. difficile*.
 - Sonda nasogástrica.
 - Si no hay mejoría se debe indicar colectomía temprana.

Perforación: es la complicación más grave de la colitis aguda grave y se asocia habitualmente con la inapropiada colonoscopia completa o colectomía diferida indebidamente en el megacolon tóxico. Presenta una mortalidad de hasta un 50%.

Otras: hemorragia masiva y tromboembolismo.

Tratamiento según el comportamiento

El tratamiento difiere según la presentación y recaída posterior, depende del patrón de recaída y la respuesta a la terapia anterior.

El tratamiento está influido por clínica y factores que predicen resultados adversos incluyendo la colectomía.

Los factores asociados con mayor riesgo de colectomía en el curso de la enfermedad:

- Corticodependencia.
- PCR ≥ 20 mg/L.
- Actividad S2-3 ≤ 3 años.
- Falta de curación de la mucosa 1 año después del tratamiento.

Ante recaída o refractariedad al tratamiento, se debe descartar *C. difficile*, CMV o cáncer.

No se recomienda continuar con un tratamiento médico que no logra la remisión libre de corticoides ni la mejoría clínica.

- **Recaída temprana:** se recomienda tratamiento de inducción más IM. No es necesario volver a evaluar la distribución de la enfermedad a menos que influya en el tratamiento médico o quirúrgico.
- **Proctitis y colitis izquierda refractaria:** es importante tener en cuenta e identificar la etiología del curso de la enfermedad refractaria. Una explicación es que la enfermedad es refractaria a la medicación. Sin embargo, las explicaciones alternativas son:
 - Mala adherencia al tratamiento.
 - Concentración insuficiente del fármaco activo en la mucosa afectada.
 - Complicaciones no reconocidas (constipación proximal o infección).
 - Diagnóstico inadecuado (SII coexistente, EC, prolapso de la mucosa o cáncer).
- **CU activa corticodependiente:** se recomienda el tratamiento con IM. En los pacientes con enfermedad activa se considera el tratamiento de inducción con anti-TNF (infliximab o adalimumab).
- **CU activa corticorefractaria:** es necesario un tratamiento para inducir la remisión libre de corticoides.
 - La terapia anti-TNF tiene pruebas claras del beneficio de este grupo de pacientes (estudios ACT 1 y 2).
 - En CU severa refractaria a corticoides sin tratamiento con IM, el tratamiento combinado con AZA e infliximab tiene tasas de remisión libre de corticoide más altas que cada uno por separado (estudio SUCCESS).
 - Adalimumab ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la CU moderada y severa.
- **CU refractaria a IM:** los pacientes con CU moderada refractaria a tiopurinas deben ser tratados con anti TNF como infliximab (estudio ACT 1 y 2) y adalimumab o tacrolimus, aunque colectomía debe ser considerada.

Tratamiento de mantenimiento de la remisión

El objetivo de la terapia de mantenimiento en la CU es mantener remisión libre de esteroides, clínica y endoscópicamente.

La elección del tratamiento de mantenimiento está determinada por:

- Extensión y evolución (patrón de recurrencia).
- Tratamientos anteriores.
- Severidad del tratamiento utilizado para inducir la remisión en el último brote.
- Seguridad del tratamiento de mantenimiento.
- Prevención del cáncer.

Actualmente se utilizan aminosalicilatos, tiopurinas y anti-TNF.

El tratamiento de mantenimiento es a largo plazo ya que puede reducir el riesgo de cáncer de colon. La recomendación

es continuar con 5-ASA. No hay evidencias de la duración del tratamiento con tiopurinas o anti-TNF, aunque el uso prolongado de estas medicaciones puede considerarse si es necesario.

- **Aminosalicilatos:** los aminosalicilatos orales son la primer línea de tratamiento de mantenimiento en pacientes con respuesta a 5-ASA o corticoides (oral o rectal).
 - Aunque sulfasalazina es igual o ligeramente más eficaz se prefieren las preparaciones orales 5ASA por la toxicidad.
 - 5-ASA rectal es la primera línea en el mantenimiento en proctitis y una alternativa en la colitis del lado izquierdo, 3 g/semana divididas en dosis es suficiente para mantener la remisión.
 - La combinación de 5-ASA oral y rectal puede utilizarse como una segunda línea, la dosis mínima efectiva de 5-ASA oral es de 1,2 g/día.
 - La dosis se puede adaptar individualmente de acuerdo a la eficacia, en algunos casos las dosis más altas (3-4 g) ± 5-ASA tópica es útil.
 - Todas las diferentes preparaciones disponibles de 5-ASA oral son eficaces para el mantenimiento.
- **Tiopurinas:** se recomienda AZA o 6-MP.
 - Pacientes con CUL o M que presentan recaída temprana teniendo 5-ASA a dosis óptima o que no son toleradas.
 - Pacientes con CU severa que respondieron al tratamiento de inducción con corticoides, anti TNF, ciclosporina (o tacrolimus).
 - Pacientes corticodependientes y para los pacientes que respondieron a la inducción con ciclosporina (o tacrolimus).
- **Anti-TNF:** se recomiendan infliximab o adalimumab.
 - Pacientes que responden a los agentes anti-TNF, continuar tratamiento anti-TNF con o sin tiopurinas (los pacientes tratados con infliximab se benefician con la asociación a tiopurinas).
 - Ante el fracaso previo con tiopurinas realizar el mantenimiento con anti TNF.

Tratamiento de CU en el embarazo

La incidencia de complicaciones durante el embarazo se relaciona con la actividad de la enfermedad y no con la terapéutica.

- 5-ASA y corticoides: no están contraindicados.
- AZA y 6-MP: actualmente la mayoría de los autores no las contraindican.
- Anti-TNF: no estarían contraindicados (evaluar riesgo-beneficio).
- Ciclosporina: formalmente contraindicada.
- Cirugía: debe ser evitada. Eventualmente desfuncionalización y ostomía.

Tratamiento quirúrgico en la CU

Aproximadamente un 23 % de los pacientes con CU requerirán cirugía en algún momento de su vida. La mayoría de los pacientes con CU que requieren tratamiento quirúrgico, presentan afectación severa en la evolución de su enfermedad.

Indicaciones de cirugía:

- Electiva (>90%):
 - Fracaso del tratamiento médico.
 - Profilaxis o tratamiento del cáncer: displasia alto grado (DAG,) displasia de bajo grado (DBG) multifocal, cualquier tipo de displasia asociada a masa, cáncer colorrectal.
- De urgencia (<10%):
 - Perforación.
 - Hemorragia masiva.
 - Obstrucción.
 - Megacolon tóxico que no responde al tratamiento médico en 72 hs.

Técnicas quirúrgicas:

- Coloproctomía total con reservorio ileo-anal (pouch) en 3 tiempos (de elección).
- Coloproctomía total con ileostomía definitiva.
- Colectomía con ileostomía y fistula mucosa rectal.
- Colectomía con anastomosis ileorectal.

Pouchitis

Es la complicación más frecuente (hasta 40%) y clínicamente más importante a largo plazo del reservorio ileo-anal.

- Fisiopatogenia: inflamación inespecífica, probablemente causada por una respuesta inmune dirigida contra la microbiota del pouch ileal.
- Factores de riesgo: CEP y MEI (el tabaco se asocia a protección).

- Manifestaciones clínicas: aumento de la frecuencia de las deposiciones, urgencia, incontinencia, escurrimiento, dolor abdominal y perianal. El 10-20% evoluciona a una forma crónica.
- Diagnóstico diferencial: cuadros que pueden simular una pouchitis (síndrome de pouch irritable, cuffitis, crohn del pouch, complicaciones postoperatorias como fugas o estenosis).
- Tratamiento: consiste en antibióticos (metronidazol 500 mg c/8hs y/o ciprofloxacina 500 mg c/12hs). Se puede asociar budesonide 9 mg/día oral por semana en formas crónicas (>4 semanas), IM y/o anti-TNF en las refractarias. La falla del pouch conlleva a una nueva cirugía en el 8 a 10% de los pacientes.

CU y cáncer colorrectal (CCR)

La EII está considerada como grupo de alto riesgo para CCR.

Factores de riesgo

- Tiempo de evolución: factor de riesgo más importante para el desarrollo de CCR en pacientes con EII.
- Extensión: determinada por la histología o endoscopia en cualquier momento de la evolución.
- CEP: existe un riesgo aumentado en 4 veces para CCR en pacientes con CEP y CU. El riesgo continúa aumentado aún después del trasplante hepático. Se recomienda vigilancia colonoscópica en el momento del diagnóstico de la CEP.
- Displasia:
 - Focal (1 foco) o multifocal (≥ 2 focos).
 - Plana o asociada a masa (DALM).

Conducta

- DALM tipo adenoma (polipectomía).
- DALM no adenoma, DAG, DBG multifocal, CCR (colectomía).
- DBG multifocal o asociada a inflamación (repetir VCC a los 3-6 meses).

Vigilancia

Se recomienda intervalo de vigilancia de 1-2 años (no es arbitrario, relacionado con CCR de intervalo).

- Obtener muestras de todos los segmentos colónicos y recto.
- Biopsia de 4 cuadrantes cada 10 cm (90% rédito), colon izquierdo cada 5 cm.
- El paciente debe estar en remisión clínica.
- Cromoendoscopia/NBI con biopsias dirigidas.

Bibliografía

1. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):965-90.
2. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030.
3. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. 2013 Feb;7(1):1-33.
4. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, et al. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;36(2):104-14.
5. Kuhbacher T, Fölsch UR. Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007 Feb 28;13(8):1149-55.
6. Bitton A, Buie D, Enns R, Feagan BG, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):179-94.
7. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-8.
8. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):763-86.
9. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012 Apr;61(4):535-42.
10. Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Mar;15(3):314.
11. Fernando T, Taveira Veloso. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol*. 2011 Jun 14;17(22):2702-2707.
12. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*. 1991 Feb;32(2):174-8.
13. Travis SP, Higgins PD, Orchard T, et al. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34(2):113-24.
14. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Bowel Dis*. 2010 Feb;16(2):338-46.
15. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut*. 2011 Jan;60(1):130-3.
16. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):601-16.
17. Pokrotnieks J, Marlicz K, Paradowski L, et al. Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Sep;14(9):1191-8.
18. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):1-8.
19. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 7;15(1):61-6.
20. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab Reduces Hospitalizations and Surgery Interventions in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul 15.
21. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
22. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Sep;13(9):1135-40.
23. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1250-60.
24. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3.
25. Mocciaio F, Renna S, Orlando A, et al. Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: early and long-term data from a retrospective observational study. *J Crohns Colitis*. 2012 Jul;6(6):681-6.
26. Ahmadi A, Polyak S, Draganov PV. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: the search continues. *Gastroenterol*. 2008 Dec;103(12):3106-14.

ENFERMEDAD DE CROHN

Autores: Martín Yantorno, Erica Bianchi, Nelson Condado

Definición

La Enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad gastrointestinal crónica, que causa *inflamación transmural*, con daño mucoso y úlceras que puede llevar a *fibrosis, estenosis y fistulas*, con afectación intestinal generalmente *parcheada y asimétrica*, y que puede comprometer cualquier sector del tubo digestivo, siendo las áreas más frecuentemente afectadas el íleon, colon y la región perianal.

Epidemiología

- La enfermedad tiene mayor prevalencia en países desarrollados.
- En Europa suele distribuirse con un gradiente norte-sur, con mayor incidencia en países nórdicos. La incidencia en países subdesarrollados está en aumento probablemente asociado a la adopción de costumbres occidentales y mejoras en las técnicas diagnósticas. La incidencia es variable según la región, describiéndose tasas de 3 a 10 personas cada 100.000 habitantes, con una prevalencia de 20 personas cada 100.000 habitantes aproximadamente.
- La distribución es similar en ambos sexos, siguiendo la edad de diagnóstico una curva bimodal, con un mayor pico en *adolescentes y adultos jóvenes (entre los 15 y 30 años)* y otro menor en adultos mayores (alrededor de los 60 años).

Etiología y fisiopatogenia

La etiología es desconocida, pero se reconoce que surge de la interacción entre antígenos y agentes microbianos lumenales, factores genéticos, disparadores ambientales y de la alteración de la respuesta inmune. Se cree que algunas características como la localización (por ejemplo ileal o colónica), así como el comportamiento (fibroestenotante, fistulizante), tienen un componente genético. Dentro de las alteraciones genéticas, se reconoce un mecanismo poligénico, siendo la mutación en el cromosoma 6 (CARD-15/NOD2), la más estudiada en pacientes con EC. El mecanismo inflamatorio está relacionado a una reacción de hipersensibilidad tardía, vinculada a linfocitos TH2. Se ha demostrado también que los pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en familiares de primer grado tienen un riesgo incrementado en relación a la población general.

Diagnóstico

Si bien existen criterios diagnósticos (criterios de Lennard-Jones, criterios Japoneses), no existe un elemento aislado como patrón de oro para poder establecer el diagnóstico. Por lo tanto, el mismo debe basarse en la **conjunción de parámetros clínicos, resultados de endoscopia, anatomía patológica, imágenes y laboratorio**. La EII restringida al colon que no puede diferenciarse entre EC o colitis ulcerosa (CU) es definida como colitis no clasificada (la denominación colitis indeterminada se prefiere para muestras quirúrgicas que no pueden diferenciarse).

Anamnesis

Dentro del interrogatorio de un paciente con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal, existen algunos elementos que deben interrogarse:

- Enfermedades asociadas: diarrea y otros síntomas generales pueden estar vinculadas a otras patologías como colagenopatías, diabetes, hipertiroidismo, etc.
- Tabaquismo: es reconocido el riesgo mayor de EC, así como mayor incidencia de brotes y recurrencia postquirúrgica en los fumadores
- Antecedentes quirúrgicos: resecciones previas, lesiones perianales, apendicectomía
- Antecedente familiar de enfermedades digestivas: enfermedad inflamatoria, enfermedad celíaca, pólipos o cáncer de colon
- Ingesta de fármacos: especialmente AINEs (pueden producir lesiones en intestino delgado y colon, o gatillar un brote de EII), antibióticos (pueden generar diarrea, colitis pseudomembranosa) y otros que por

efecto adverso pueden generar diarrea (por ejemplo colchicina). La asociación entre el uso prolongado de anticonceptivos orales y EC es controvertida, aunque algunos estudios indican un mayor riesgo por la potenciación del sistema inmune vinculado a los estrógenos

- Uso de drogas: el alcohol puede inducir diarrea, la cocaína se asocia a colitis isquémica. El abuso de sustancias es un factor de riesgo para hepatitis virales o HIV que pueden alterar el enfoque terapéutico posterior
- Cronicidad: evaluar síntomas intestinales o extraintestinales previos (oculares, dermatológicas, articulares) Los cuadros agudos deben hacer alertar la presencia de otros diagnósticos diferenciales
- Exposición a patógenos: viajes, posibilidad de intoxicaciones o infecciones, casos en convivientes. Es importante interrogar sobre *antecedentes de ingesta de leche no pasteurizada*, ya que se considera una fuente frecuente de contagio de tuberculosis intestinal, uno de los principales diagnósticos diferenciales de la EC en nuestro medio
- Hábito sexual: el coito anal puede explicar casos de proctitis infecciosas

Manifestaciones clínicas

La forma de presentación es variable y heterogénea, ya que el fenotipo de cada paciente particular depende de la localización de la enfermedad, la intensidad de la inflamación, el patrón predominante y la presencia de complicaciones intestinales y/o extraintestinales. El tiempo promedio de diagnóstico es, en general, menor a 12 meses. Los signos y síntomas que deben hacer sospechar EC son:

- Diarrea: es el síntoma más frecuente. Es crónica, habitualmente sin sangrado, aunque puede haber sangrado manifiesto. Su intensidad se relaciona con la severidad de la enfermedad
- Dolor abdominal: más frecuente que en la colitis ulcerosa. Puede ser cólico o persistente, estar asociado a distensión abdominal. Puede localizarse en fosa ilíaca derecha (en casos de afectación ileocolónica), a nivel centroabdominal o en forma difusa. En ocasiones pueden palparse masas abdominales
- Manifestaciones perianales: se presentan hasta en el 25% de los pacientes, con mayor prevalencia en pacientes con compromiso colorrectal (ver más adelante “Enfermedad perianal”)
- Manifestaciones sistémicas: pérdida de peso, fiebre (se asocia a brotes severos, presencia abscesos), astenia, anorexia, náuseas y vómitos
- En niños suele presentarse como pérdida de peso o retraso en el crecimiento o en la maduración sexual
- Pueden existir formas de presentación aguda. La ileitis terminal por Crohn puede confundirse con apendicitis aguda
- Manifestaciones extraintestinales (MEI): se presentan en el 25 a 40%. Las más frecuentes son *articulares* (artritis axiales como sacroileitis o espondilitis anquilosante, o artritis periféricas que se clasifican en 2 tipos y pueden ser dependientes o independientes de la actividad intestinal), *dermatológicas* (eritema nodoso, pioderma gangrenoso, psoriasis, síndrome de Sweet), *oculares* (uveítis, epiescleritis), *hepáticas* (colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune), *renales* (litiasis por oxalato de calcio)
- Durante el examen físico deben evaluarse: signos vitales, sensibilidad, distensión y presencia de masas abdominales, examen perianal y tacto rectal. Es recomendable medir peso y el índice de masa corporal (IMC)

Manifestaciones endoscópicas

Las características más frecuentes son:

- afectación mucosa segmentaria, parcheada y asimétrica
- interposición de mucosa normal entre los sectores afectados
- la presencia de lesiones aftoides en las formas leves y tempranas; de úlceras profundas, lineales y serpinginosas que pueden dar un aspecto mucoso en empedrado, en formas de mayor evolución y severidad

Otros aspectos importantes son: la frecuente indemnidad de recto, la presencia de orificios fistulosos, las estenosis (que pueden ser inflamatorias y/o cicatrizales), el compromiso ileocecal.

- Siempre debe intentarse realizar *colonoscopia con ileoscopia*, con toma de biopsias de todos los segmentos (rotular en frascos diferentes), esté la mucosa afectada macroscópicamente o no (se recomienda al menos 2 biopsias por segmento). En casos de inflamación severa es recomendable la evaluación por rectosigmoideoscopia por el riesgo de perforación. Existen diferentes scores de actividad endoscópica (“*Crohn’s disease endoscopic index of severity*” o CDEIS, “*Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease*” o SEC-CD) que evalúan la profundidad de las úlceras, su superficie y extensión en los distintos segmentos del colon y la presencia de estenosis
- *Cápsula endoscópica*: se reserva para la evaluación del intestino delgado (ID) en casos con alta sospecha, a pesar de resultados negativos en ileocolonoscopia y otros métodos de imagen
- Se recomienda realizar *VEDA* al diagnóstico para evaluar el compromiso del tracto digestivo superior (TDS)
- La *enteroscopia* se reserva para casos de compromiso de ID en los cuales, la toma de biopsias puede tener implicancias terapéuticas o en casos de eventual dilatación de estenosis

Manifestaciones imagenológicas

En todo paciente con EII debe evaluarse el compromiso del intestino delgado, así como también la extensión de la enfermedad. Para ello existen distintas modalidades:

- Tránsito de Intestino delgado (TID): es la herramienta tradicional. El método por enteroclisia en centros experimentados mejora la sensibilidad diagnóstica. Permite observar úlceras aftoides, imagen en empedrado, estenosis, dilatación, fistulas, asimetría de lesiones.
Ventajas: bajo costo, disponibilidad.
Desventajas: baja sensibilidad en lesiones leves, no permite evaluar compromiso parietal.
- Enterotomografía (entero-TC): permite valorar el engrosamiento mural, el comportamiento con el contraste en lesiones agudas, la presencia de colecciones, la atenuación de la grasa perientérica, características de estenosis, hipertrofia de vasos rectos (“signo del peinado”).
Ventajas: alta sensibilidad diagnóstica. Desventajas: alta radiación.
- Entero y coloresonancia magnética (entero-RMN): es la modalidad de elección en centros experimentados, para evaluar el compromiso intestinal y penetrante en la EC, así como para el diagnóstico diferencial. Se han validado scores con alta correlación entre lesiones endoscópicas y por resonancia (score “MaRia”).
Ventajas: alta sensibilidad, libre de radiaciones ionizantes, no es operador dependiente.
Desventajas: alto costo, baja disponibilidad, menor sensibilidad para afectación yeyunal.
- Ecografía de alta resolución: ha demostrado alta sensibilidad en operadores experimentados, con índices similares a la entero-TC y entero-RMN.
Ventajas: no irradia, alta sensibilidad, menor costo. Desventajas: operador dependiente.

Manifestaciones histológicas

La inflamación focal (discontinua) y crónica (agregados linfoides y de células plasmáticas), la irregularidad focal de las criptas (distorsión criptica discontinua) y los granulomas (en la lámina propia no asociados a injuria criptica) son las características microscópicas aceptadas para el diagnóstico de EC, aunque estos últimos solo se encuentran en el 15-30% de las biopsias endoscópicas y en el 50-60% de las piezas quirúrgicas.

Consideramos fundamental la comunicación con el patólogo, así como también el envío de muestras en forma separada para poder evaluar la discontinuidad y la asimetría de la afectación.

Investigaciones de laboratorio

Evaluar reactantes de fase aguda, anemia, parámetros nutricionales. Debe incluirse medición de *biomarcadores* como *proteína C reactiva* (PCR, eritrosedimentación en su defecto) y *calprotectina* si está disponible (como marcador de inflamación intestinal, mayor utilidad en el seguimiento como parámetro de curación mucosa y de recaída, que para el diagnóstico). Ante episodios de brote debe descartar infecciones mediante análisis de toxina para *Clostridium difficile*, coprocultivo y parasitológico.

- La medición de ASCA y ANCA puede utilizarse aunque su beneficio para el diagnóstico y para la diferenciación entre EC y CU es limitada.
- La PCR se ha evaluado como un predictor de respuesta a terapia biológica, considerando un factor favorable de respuesta un valor elevado (>5 mg/L).
- La utilización periódica de los *biomarcadores* (PCR y calprotectina) constituyen una herramienta de gran utilidad para el *monitoreo* de la enfermedad.

Clasificación

Conocer la historia natural de la enfermedad permite poder actuar en etapas clínicas iniciales, y de esta forma, evitar lesiones estructurales y funcionales y con ello, una enfermedad discapacitante. Asimismo, se ha demostrado mayor eficacia de tratamientos intensivos en las etapas tempranas (menos de 2 años de duración de la enfermedad), donde existe mayor componente inflamatorio (estudio “CHARM”). El tratamiento intensivo durante esta fase, constituye una ventana de oportunidad, para intentar modificar la historia natural de la enfermedad.

La clasificación de un paciente particular nos permite además, tener uniformidad de criterio, determinar la agresividad de la enfermedad y orientar el tratamiento.

Se utiliza la clasificación de Montreal (*gráfico 1*) la cual se realiza en base a la localización (*Location*), comportamiento (*Behaviour*), edad (*Age*):

Localización (L)	Comportamiento (B)	Edad al diagnóstico (A)
• L1: Ileal (23%) • L2: Cólica (36%) • L3: Ileocólica (40%) • L4: tracto GI superior (5%)	• B1: inflamatorio • B2: estenosante • B3: penetrante • Se agrega la letra p si tiene compromiso perianal	• A1: ≤ 16 años • A2: entre 17 y 40 años • A3: ≥ 40 años

Gráfico 1. Clasificación de la EC según la Clasificación de Montreal.

Debe aclararse que el comportamiento es variable en el tiempo, desde un compromiso inflamatorio predominante al diagnóstico, a una enfermedad más agresiva estenosante y/o penetrante durante la evolución (gráfico 2).

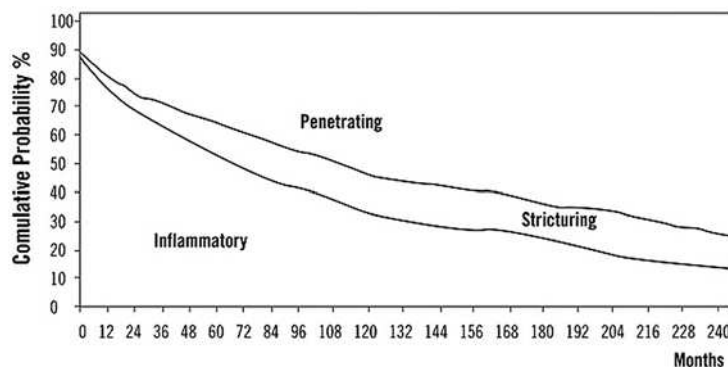


Gráfico 2. Correspondiente a Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:244-50.

Predictores clínicos de fenotipo evolutivo

Existe evidencia que la introducción temprana de tratamientos intensivos con inmunosupresores y/o biológicos está asociado a mayor probabilidad de lograr curación mucosa y remisión clínica sostenida libre de corticoides. Dados los riesgos de este tratamiento, actualmente solo los pacientes con factores de riesgo de mala evolución deben ser considerados para este tipo de terapias (tipo "top down"):

- Inicio a edad joven (<40 años)
- Brotes repetidos que requieren hospitalización
- Cursos repetidos de corticoides
- Compromiso perianal
- Afectación de TDS

Los pacientes que sumen más de uno de estos criterios tienen un riesgo elevado de enfermedad discapacitante dentro de los 5 años por lo que se justifica, en estos casos, iniciar un tratamiento intensivo en forma temprana.

Definiciones

Si bien algunas definiciones son arbitrarias, es necesario conocerlas porque muchas de ellas tienen implicancias terapéuticas:

- **Enfermedad activa:** se la categoriza como leve, moderada y severa. Muchas publicaciones utilizan el *Índice de Actividad de la EC (CAAI)*, que utiliza 7 variables clínicas y el valor de hematocrito, considerando enfermedad inactiva cuando es < 150 puntos. Respuesta al tratamiento se considera cuando éste disminuye más de 100 puntos (algunos consideran >70). Existen otros scores de severidad: Van Hees, Harvey-Bradshaw.

Severidad	Características	Valor de CDAI
Leve	≤4 deposiciones día, malestar abdominal, pérdida de peso <10% del peso corporal, sin fiebre, PCR y ERS normal, albúmina normal, sin anemia	150 – 220
Moderada	>4 deposiciones por día, dolor abdominal frecuente, pérdida de peso >10% de su peso corporal, albúmina <35 g/L, ERS y PCR ligeramente elevadas, anemia con Hb >10 g/dL	220 – 450
Severa	desnutrición con IMC <18, dolor abdominal intenso, obstrucción intestinal, fiebre, abscesos, fistulas, albúmina <28 g/L, Hb <10 g/dL, síntomas persistentes a pesar del tratamiento, ERS y PCR elevadas	>450

Clasificación práctica de la severidad en la EC activa

- **Remisión:** tradicionalmente la remisión se refiere a la *remisión clínica*, cuando el CDAI <150 puntos. Actualmente se ha demostrado que los pacientes que logran la remisión endoscópica o “curación mucosa”, tienen mejor evolución, con menor riesgo de recaída al año, internaciones y requerimiento de corticoides. La “*remisión profunda*”, se refiere a lograr la remisión clínica asociada a la curación mucosa. Otras definiciones como la “*remisión biológica*” (con el agregado de los biomarcadores) y la remisión por imágenes (para evaluar el compromiso parietal), constituyen nuevos paradigmas de tratamiento aún en estudio.
- **Recaída:** se considera a la exacerbación o brote en un paciente ya diagnosticado, que se encontraba en remisión espontánea o por tratamiento. La *recaída temprana* se considera antes de los 3 meses luego de alcanzada la remisión. El patrón de recaída puede ser *infrecuente* (≤ 1 por año), *frecuente* (≥ 2 por año) o *continuo*.
- **Corticorrefractario:** pacientes con enfermedad activa pese a dosis de prednisolona ≥ 0.75 mg/kg/día por 4 semanas.
- **Corticodependiente:** pacientes incapaces de reducir la dosis equivalente de prednisolona a <10mg/día dentro de los 3 meses de iniciados los corticoides por recaída o aquellos que presenta recaída dentro de los 3 meses de finalizados los corticoides.
- **Recurrencia:** se refiere a la reaparición de lesiones luego de una resección quirúrgica. La recurrencia puede evaluarse clínica y/o endoscópicamente.
- **Enfermedad localizada:** aquella con una extensión <30cm.
- **Enfermedad extensa:** aquella con una extensión (única o sumatoria) >100cm.

Tratamiento

En la práctica diaria para el abordaje terapéutico debe evaluarse la localización, el tipo de comportamiento y la severidad de la enfermedad, la presencia de complicaciones y de MEI.

Determinar la severidad puede ser más complejo que en la Colitis Ulcerosa dado que los síntomas pueden atribuirse a otras causas que deben descartarse como diarreas infecciosas, abscesos, sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares, dismotilidad (SII)

- Debido a que los síntomas clínicos tienen baja sensibilidad para determinar severidad, deben utilizarse parámetros objetivos como colonoscopia, biomarcadores y/o estudios por imágenes antes de iniciar un tratamiento.
- *El tratamiento debe ser individualizado* haciendo partícipe al paciente del plan terapéutico, teniendo en cuenta eficacia y efectos adversos de tratamientos previos, complicaciones y MEI.

- *El consumo de tabaco siempre debe desalentarse* ya que el tabaquismo se asocia a mayor requerimiento de esteroides, inmunosupresores y cirugías.
- **Objetivo terapéuticos:**
 - *Remisión libre de síntomas*
 - *Remisión libre de esteroides*
 - *La remisión profunda*, si bien no es un objetivo estandarizado, debería buscarse para tratar de minimizar el daño intestinal a largo plazo y las complicaciones asociadas a éste y de esta forma mejorar la calidad de vida

Tratamiento de la enfermedad activa

- 1. Enfermedad ileocecal con actividad leve:** el tratamiento de elección es *budesonida oral* (dosis de 9 mg día), con una tasa de respuesta de 51-60% a 8-10 semanas. El beneficio de la mesalazina en estos casos es discutido pero podría considerarse una segunda opción. Los antibióticos no han demostrado utilidad.
- 2. Enfermedad ileocecal con actividad moderada:** pueden utilizarse *Budesonida* (9mg/día) o *prednisona*, siendo esta última más efectiva aunque asociada a mayores efectos adversos. Los antibióticos no deberían indicarse a menos que existan complicaciones infecciosas. Los *inmunomoduladores (IM)* pueden ser útiles en combinación con los esteroides. La introducción de anti-TNF debe reservarse para pacientes dependientes, refractarios o intolerantes a esteroides.
- 3. Enfermedad ileocecal con actividad severa:** deben tratarse con corticoides sistémicos (*prednisona* o *hidrocortisona EV*). En pacientes con reactivaciones frecuentes, los que hayan recaído o en pacientes con factores de mal pronóstico, los anti-TNF deben considerarse. La cirugía es una alternativa válida.
- 4. Enfermedad colónica:** el tratamiento de elección es con corticoides orales, siendo los 5-ASA una opción válida aunque discutida (solo útil en casos leves). En pacientes recaídos deben considerarse los anti-TNF (asociados o no a inmunosupresor), dado que la respuesta a éstos es mayor en la enfermedad colónica que en la ileal.
- 5. Enfermedad intestinal extensa:** el tratamiento es a base de corticoides e inmunomoduladores. Pacientes con factores de mal pronóstico son candidatos a inicio temprano de anti-TNF.
- 6. Enfermedad esofágica o gastroduodenal:** se asocia a un peor pronóstico. Suelen tratarse con inhibidores de bomba de protones (IBP), además del tratamiento de inducción convencional.

Tratamiento según el comportamiento

- 1. Recaída temprana:** los que recaen dentro de los 3 meses deben iniciar terapia con IM. Es necesario reevaluar la severidad pero no la distribución. En casos moderados a severos debe considerarse la terapia con anti-TNF.
- 2. Corticorefractarios:** pacientes con EC que no responda a esteroides, luego de descartar complicaciones locales (como abscesos) y otras causas de síntomas persistentes (infección por *C. difficile*, por CMV), deben iniciar anti-TNF asociados o no a IM. La opción quirúrgica también debe considerarse.

Tratamiento de mantenimiento (luego de alcanzada la remisión)

La elección del tratamiento una vez que se ha logrado la remisión depende de 3 factores: el curso de la enfermedad (presentación inicial, frecuencia y severidad de los brotes), la extensión y la efectividad y tolerancia de tratamientos previos. Siempre debe insistirse en el *abandono del tabaco*. El *monitoreo debe realizarse con biomarcadores* (proteína C reactiva o calprotectina en caso de estar disponible), ya que si bien podría utilizarse la endoscopia y las imágenes (preferiblemente RMN), ésta práctica no está estandarizada.

- 1. Enfermedad localizada:** no existe evidencia de la utilidad de los 5-ASA en este contexto por lo que no deben utilizarse. Las tiopurinas deben utilizarse, y en caso de intolerancia, el metotrexato es la alternativa. La cirugía en casos recurrentes, es una opción a considerarse.
- 2. Enfermedad extensa:** las tiopurinas son de elección dado el riesgo de recurrencia.
- 3. Corticodependientes:** los IM son efectivos en estos pacientes, aunque la introducción temprana de anti-TNF (*"top-down"*) es beneficiosa, especialmente en pacientes con factores de mal pronóstico. La combinación de anti-TNF con IM ha demostrado mayor beneficio que cada uno por separado (estudio SONIC). La cirugía debe considerarse como una opción en caso de enfermedad localizada ileocecal.
- 4. Recaída durante tiopurinas:** debe evaluarse adherencia y aumentar la dosis hasta lograr leucopenia (entre 4.000-5.000 GB/ml). Anti-TNF o rotar a metotrexato son las opciones.
- 5. Mantenimiento luego de inducción con anti-TNF:** el mantenimiento con anti-TNF debe recomendarse. El uso de IM en forma combinada puede considerarse aunque también es una opción como monoterapia en pacientes vírgenes de tiopurinas.

Conceptos importantes para el uso correcto de los fármacos:

• **Corticoides:** se recomienda no prolongar su uso más de 12 semanas. No existen estudios que evalúen las distintas pautas de descenso, aunque en general suele disminuirse la dosis de prednisona de 5-10mg por semana hasta llegar a 20mg y luego descender de 4-5mg semanalmente. Han demostrado beneficio en la inducción, pero un bajo porcentaje de curación mucosa (29%), por lo que deben asociarse a IM y/o anti-TNF para lograr este objetivo. Deben complementarse con *terapia de protección ósea* (calcio y vitamina D) si se prolonga su uso o si el mismo es repetido.

• **Tiopurinas:** azatioprina y su metabolito activo la 6-mercaptopurina son los IM más frecuentemente utilizados. Su inicio de acción es lento por lo que debe esperarse 6 meses antes de considerar su no respuesta. Las dosis recomendadas son: azatioprina 2-2.5mg/kg/día, 6-mercaptopurina 1-1.5mg/kg/día, siendo las formas comerciales en comprimidos de 50mg. El objetivo es un descenso de los leucocitos a 4.000-5000/ml o un aumento del VCM del 10%. Deben descartarse infecciones crónicas (HIV, HCV, HBV, evaluación ginecológica para descartar infección por HPV) antes de su utilización. Efectos adversos: mielosupresión, hepatotoxicidad, pancreatitis, infecciones.

• **Metotrexato:** se considera una alternativa a las tiopurinas en caso de refractariedad o intolerancia a éstos. Se utiliza en inducción a dosis de 25mg por vía intramuscular o subcutánea y en mantenimiento a 7.5-15mg vía oral, intramuscular o subcutánea. Debe controlarse su posible hepato y mielotoxicidad, asociarse la administración de ácido fólico (1mg semanal). Está contraindicado en el embarazo.

• **Anti-TNF:** todos parecen tener misma eficacia y perfil de seguridad, por lo que su elección depende de la disponibilidad, forma de administración, preferencias del paciente y costos (gráfico 3). *Todo paciente debe evaluarse en forma temprana* por si necesita tratamiento con anti-TNF en algún momento de su evolución, por lo que debe descartarse antes de su administración: presencia de infección activa o abscesos, comorbilidades como insuficiencia cardíaca o enfermedades desmielinizantes (son contraindicaciones), lupus eritematoso sistémico, antecedentes de neoplasias en los últimos 5 años, estenosis intestinales fibróticas. *Solicitar: PPD (y dosis de refuerzo), Radiografía de Tórax, serologías para HCV, HBV, HIV.*

Infliximab	Adalimumab
Dosis de 5mg/kg (amp de 100mg)	Dosis de 40mg (jeringa de 40mg)
Inducción: 0-2-6 semanas	Inducción: 160mg día 0, 80mg día 14.
Mantenimiento: cada 8 semanas	Mantenimiento: 40mg cada 2 sem
Administración: endovenosa	Administración: subcutánea

Gráfico 3. Agentes Anti-TNF disponibles en Argentina, dosis y forma de administración.

Manejo de la enfermedad perianal (EPA)

Se refiere a las lesiones anorrectales que aparecen en pacientes con EC (un 54% de los pacientes en promedio). Un 5 a 9% de los pacientes con EC debutan con EPA y ésta puede preceder en años a los síntomas intestinales. Su prevalencia varía según la localización de la enfermedad, siendo más frecuente cuando hay compromiso colónico o incluso mayor ante afectación rectal. Para planear una estrategia de manejo se debe: conocer el origen y anatomía de la fistula, evaluar la presencia de inflamación o estenosis intestinal, identificar o excluir abscesos, evaluar el estado nutricional del paciente.

La EPA incluye 3 tipos de lesiones:

1. **Primarias:** (derivan de la propia actividad de la EC): fisuras, úlceras cavitadas, colgajos cutáneos edematosos.
2. **Secundarias:** (representan complicaciones de las primarias): abscesos, fistulas, estenosis anal, plicomas.
3. **Concomitantes o casuales:** cualquiera de las lesiones anteriores pero que no tienen relación con la EC.

Presentación clínica y clasificación

La presencia de múltiples lesiones, localización atípica, y poco sintomáticas en relación al aspecto macroscópico de la lesión sugieren el diagnóstico de EPA.

Las fístulas son crónicas e indoloras, los orificios fistulosos pueden estar en la región perianal, glútea, muslos o genitales. Cuando existe dolor perianal un absceso suele ser la causa por lo que siempre debe descartarse y drenarse. *La clasificación más utilizada es la de Parks que utiliza como referencia el esfínter anal interno y externo y las divide en simples y complejas. (Ver capítulo de patología orificial)*

Evaluación diagnóstica

1. Interrogatorio (dolor, cantidad de descarga, restricción de actividades cotidianas y actividad sexual).
Puede realizarse el *score de actividad perianal (PCDAI)*.
2. Inspección anal, tacto rectal y anoscopía
3. *RMN de pelvis*. Es la técnica de elección, aunque la ecografía anorrectal puede ser una alternativa
4. Siempre debe evaluarse la presencia de inflamación luminal con *rectosigmoidoscopia*
5. Exploración por proctólogo experimentado bajo anestesia

Tratamiento de la EPA

• Fístulas perianales simples

Debe excluirse la presencia de abscesos. En casos de fístulas asintomáticas no se recomienda tratamiento. De ser sintomáticas, la utilización de sedales no cortantes o fistulotomía y los antibióticos (ciprofloxacina o metronidazol) son las opciones. Si bien han demostrado su utilidad en estos casos, se consideran como terapia puente para otras terapias (como IM), por lo que suelen utilizarse incluso hasta 6 meses.

Los IM deben considerarse para el mantenimiento.

• EPA compleja

La actividad luminal debe tratarse en forma conjunta. La colocación de sedales es recomendado en combinación con los antibióticos y los IM como primera opción terapéutica. Los anti-TNF deben utilizarse como segunda línea, aunque muchos autores los recomiendan como tratamiento de primera elección.

El tratamiento quirúrgico es necesario para controlar la EPA compleja. La fistulectomía y fistulotomía pueden realizarse selectivamente dado el riesgo de incontinencia. La combinación de colocación de sedales (*que logran mejor drenaje*) e *infliximab* ha demostrado ser una estrategia efectiva, con mejor respuesta, mayor duración y menor recurrencia.

El tratamiento de mantenimiento con IM con o sin anti-TNF debe utilizarse, por al menos un año.

Cirugía en la EC

La gran mayoría de los pacientes (70-80% a 10 años) requerirán alguna cirugía a lo largo de su evolución y de éstos, cerca de un 50% tendrá recurrencia que necesitará nuevas intervenciones. Por lo tanto se considera a la *cirugía como parte del tratamiento*, y ésta no debe retrasarse si existe indicación. La discusión multidisciplinaria de casos individuales (gastroenterólogos, cirujanos y otras disciplinas) es la estrategia recomendada para pacientes complejos. Asimismo deben evitarse resecciones extensas (no > de 1-2cm de margen macroscópico sano) que puedan derivar en complicaciones severas (síndrome de intestino corto).

Indicaciones:

1. **Fracaso del tratamiento médico:** no se puede lograr la remisión, recaídas frecuentes, complicaciones farmacológicas.
2. **Desarrollo de complicaciones:** obstrucción intestinal, abscesos (drenaje percutáneo o quirúrgico), fístulas, hemorragia digestiva masiva, perforación, uropatía obstructiva.
3. **Prevención o tratamiento del cáncer.**

Otros aspectos importantes vinculados al tratamiento quirúrgico:

- Tanto el uso de tiopurinas como de anti-TNF no han demostrado aumentar el riesgo de complicaciones postquirúrgicas.
- Dosis de prednisona $\geq 20\text{mg}$ o su equivalente por >6 semanas se considera un factor de riesgo para complicaciones postoperatorias.
- La *recurrencia postquirúrgica* varía según su definición (clínica, endoscópica, radiológica o quirúrgica). Se ha demostrado que la falta de tratamiento profiláctico se asocia con un elevado riesgo de recurrencia, y que *la recurrencia clínica puede predecirse por la severidad de las lesiones endoscópicas* (la ileocolonoscopía al año de la cirugía es el “gold standard” para su diagnóstico). Los predictores de recurrencia temprana incluyen tabaquismo, cirugía intestinal previa, comportamiento penetrante, afectación perianal, resección intestinal extensa. La elección del tratamiento preventivo debe seleccionarse según los tratamientos previos y la presencia de factores de riesgo.

Bibliografía

1. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4 (1):7-27.
2. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4 (1):1-35.
3. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4 (1):63-101.
4. Conductas de Actuación en la Enfermedad Inflamatoria crónica Intestinal. Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, 5ª Edición, 2010.
5. Swoger JM, Regueiro M. Evaluation for postoperative recurrence of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41:303-314.
6. Colombel JF, Sandborn JW, Reinisch W, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination
7. Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
8. Blonski W, MD, Buchner AM, Lichtenstein GR. Clinical Predictors of Aggressive/Disabling Disease: Ulcerative Colitis and Crohn Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41:443-462.
9. Devlin SM, Panaccione R. Evolving Inflammatory Bowel Disease Treatment Paradigms: Top-Down Versus Step-Up. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38: 577-594.
10. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PR, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:199-212.
11. Latella G, Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol* 2012; 18(29): 3806-3813.
12. Gece K, Khanna R, Stoker J, et al. Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management. *United European Gastroenterology Journal* 2013; 1(3): 206-213.
13. Panaccione R, Toshifumi Hibi T, Peyrin-Biroulet L, et al. Implementing changes in clinical practice to improve the management of Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; (6) S2 :235-242.
14. Panaccione R, Colombel JF, Louis E, et al. Evolving Definitions of Remission in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1645–1653.

OTRAS COLITIS

Autores: Martín Sciarretta, Vanina Grillo, Gustavo Correa

El objetivo de este capítulo es desarrollar las siguientes colitis:

- Colitis Microscópica
- Colitis Eosinofílica
- Colitis Isquémica
- Colitis Rádica

Colitis Microscópica

La colitis microscópica (CM) representa una causa relativamente nueva y frecuente de diarrea crónica acuosa en la población general, con una frecuencia del **4-13%** en los pacientes que se presentan con este síntoma. Se caracteriza por producir inflamación de la mucosa colónica con un aspecto endoscópico **normal** en la mayoría de los casos. Dentro del espectro de la CM se distinguen 2 entidades, la **colitis linfocítica** (CL) y la **colitis colágena** (CC).

Epidemiología

- Incidencia: 1-12/100.000 personas/año. Sin diferencias significativas en el número de casos entre CL y CC.
- Más frecuente en **mujeres**, en especial la CC (siendo en esta última la relación mujer/hombre: 4,4-8/1)
- Predomina en edad avanzada: edad media al diagnóstico en la **6ta-7ma década** de la vida.
- Asociación con enfermedades autoinmunes: enfermedad celíaca (EC), tiroiditis autoinmune, artritis reumatoidea, Diabetes Mellitus tipo I.

Fisiopatología

- Autoinmunidad: la mayor prevalencia en mujeres y la asociación con otras enfermedades autoinmunes en el 40 % de los casos, sugieren una base autoinmune
- Factores lumbinales:
 - Fármacos: AINEs (aspirina), lanzoprazol, ranitidina, simvastatina
 - Antígenos dietarios
 - Infección bacteriana y toxinas
 - Malabsorción de ácidos biliares
- Alteración en la función de los miofibroblastos subepiteliales (en CC)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la colitis linfocítica y colágena son similares, la única forma de diferenciarlas es a través de la histología. Suelen presentarse de la siguiente manera:

- **Diarrea acuosa crónica o intermitente, sin presencia de sangre**
- Pueden presentarse con dolor abdominal o pérdida de peso leves
- Urgencia o incontinencia
- Artralgias y otros síntomas de enfermedades autoinmunes asociadas
- Muchos pacientes con diagnóstico histológico cumplen criterios diagnósticos para síndrome de intestino irritable (SII)

Colitis microscópica y enfermedad celíaca:

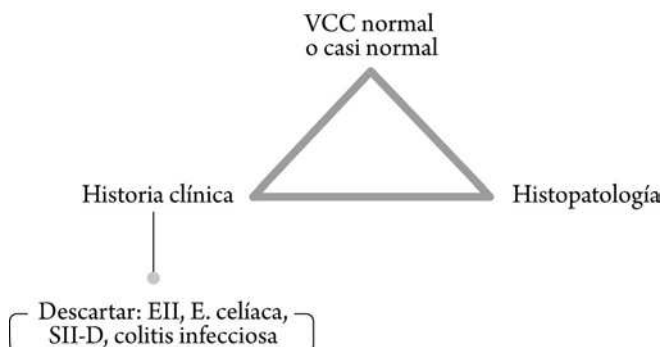
- 1/3 de los pacientes con EC presentan hallazgos histológicos de CM, y clínica compatible en un 4,3%. Por lo tanto, a pesar del riesgo incrementado en los pacientes con EC, el diagnóstico de CM solo debería ser considerado en aquellos pacientes que persisten con diarrea crónica o recurrente a pesar de una dieta libre de gluten estricta
- Por el contrario, en el 2-9% de los pacientes con CM se encuentran cambios histológicos en ID similares a los de la EC y los anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-endomicio son positivos solo en el 0-4% de los casos y a títulos más bajos. Por lo tanto, los pacientes con CM deberían ser testeados para EC ante: refractariedad

al tratamiento, pérdida de peso significativa, esteatorrea, anemia ferropénica inexplicable. Debido a que la serología no es un buen método en estos pacientes, la VEDA con toma de biopsias duodenales es el método de elección.

Historia natural de la colitis microscópica

La historia natural es variable con una tasa de remisión del 60-93% en la CL, y del 2-92% en la CC luego de varios años de seguimiento.

Diagnóstico



- **Colonoscopia:** es necesaria para el diagnóstico. Los hallazgos son:

- **Mucosa normal**
- Edema y eritema
- Ulceraciones (en general secundarias al uso de AINEs)

En todo paciente evaluado por cuadro de diarrea crónica al que se le realiza colonoscopia, deben tomarse múltiples biopsias del colon a pesar de presentar una mucosa endoscópicamente normal.

Las lesiones se pueden presentar de manera parcheada. No hay consenso en cuanto a la rectosigmoidoscopia o videocolonoscopia como método de abordaje inicial.

- **Histopatología:**

Colitis linfocítica	Colitis colágena
Linfocitosis intraepitelial (>20 LIEs/100 células epiteliales de superficie)	Engrosamiento de capa de colágeno subepitelial >10µm
Inflamación de la lámina propia (principalmente linfocitos y células plasmáticas)	Inflamación de la lámina propia (principalmente linfocitos y células plasmáticas)
Daño epitelial	Daño epitelial
Capa de colágeno subepitelial ausente o <10µm	Linfocitosis puede estar presente, pero no es necesaria para el diagnóstico

Existen algunas variantes atípicas de CM, como la paucicelular, en la cual los pacientes presentan los síntomas clásicos pero con un recuento de LIEs menor (10-12 LIEs/100 enterocitos). En estos casos la inmunomarcación de los linfocitos (CD3), es útil en estos pacientes ya que es más sensible que la tinción por hematoxilina y eosina ante un bajo recuento de LIEs.

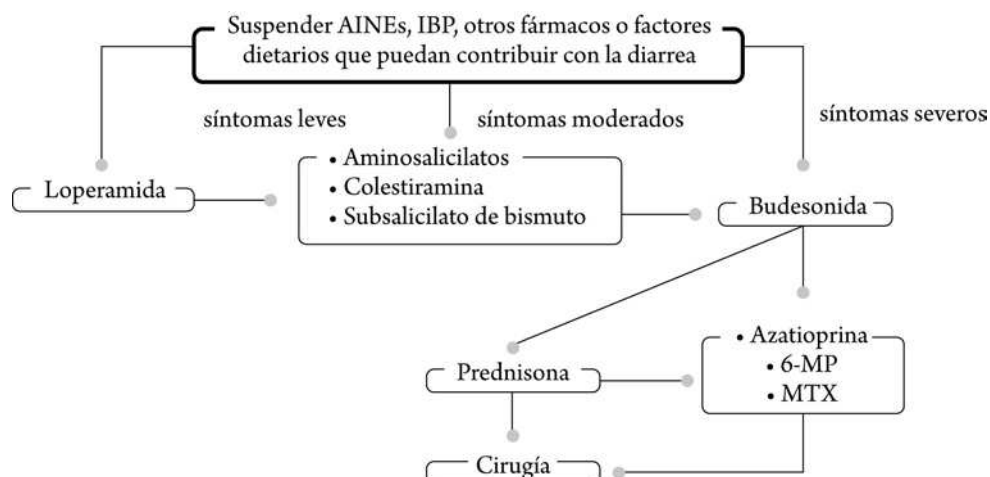
Tratamiento

Se debe realizar un tratamiento escalonado, donde la opción terapéutica inicial se define según la severidad de los síntomas y/o refractariedad a los mismos. Las opciones son:

- Suspender los fármacos potencialmente precipitantes (IBP, AINEs) de CM. Ante síntomas leves restringir la ingesta de cafeína y lactosa.

- **Antidiarreicos: loperamida** 2-16 mg/d. Debido a la seguridad de este fármaco y la posibilidad de remisión espontánea de la CM, se recomienda como terapia de **primera línea ante síntomas leves**.
- **Subsalicilato de bismuto**: 2-3 comprimidos (262 mg c/u) cada 6-8 hs/día. Indicado ante fracaso con loperamida o ante síntomas moderados.
- **Budesonida**: 9 mg/d por 6-8 semanas. Es el tratamiento mejor estudiado para la CM. Indicado ante síntomas severos o fracaso al subsalicilato de bismuto, colestiramina o mesalazina. Antes de indicar corticoides en la CM se debe reevaluar el diagnóstico, descartando diagnósticos alternativos como EC o infección. A pesar de su efectividad a corto plazo, la tasa de recidiva luego de la suspensión es alta (60-80 % luego de 2 semanas). En casos de corticodependencia puede optarse por la inmunosupresión, o bien continuar con budesonida a dosis bajas por un tiempo prolongado. Algunos autores sugieren que ante la recidiva temprana en un paciente que recibió un curso exitoso de budesonida, éste debe reiniciarse a una dosis de 6 mg/d. Luego de una nueva remisión, la dosis debe reducirse a 3 mg/d o si es posible a 3 mg/día por medio. Luego de 6-12 meses de tratamiento debe intentarse una nueva retirada de budesonida. Ante una nueva recaída, se debe continuar con la dosis mínima necesaria para mantener la remisión.
- **Mesalazina**: 800 mg/8 hs. Cuando el tratamiento se prolonga por 6 meses alcanza la resolución clínica e histológica en el 85% de los casos. Las recaídas son infrecuentes luego de 6 meses de tratamiento.
- **Colestiramina**: efecto antibacteriano y contra los ácidos biliares. Tasa de respuesta del 57-78%.
- **Prednisona**: 50mg/d por 2 semanas mostró resultados inconclusos en el tratamiento de la CC
- **Inmunosupresores**: azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato. (MTX) Indicados en pacientes corticorrefractarios o corticodependientes intolerantes.
- **Cirugía**: ileostomía, con o sin colectomía, o pouch ileal con anastomosis anal.

Algoritmo de tratamiento de la Colitis Microscópica



Colitis Eosinofílica

La colitis eosinofílica primaria representa la manifestación menos frecuente de la enfermedad gastrointestinal eosinofílica primaria que puede presentarse o no con afectación de otra zona del tubo digestivo. Tiene una distribución bimodal, afecta a neonatos y adultos entre la 3er y 5ta década de la vida, con una incidencia similar en ambos sexos. La colitis eosinofílica puede ser secundaria a otras entidades.

Fisiopatología

Es desconocida, el 75% de los pacientes tienen una historia de alergia o atopía. Dos mecanismos de alergia alimentaria son posibles: uno mediado por IgE en niños, con síntomas digestivos tempranos luego de la exposición, junto a otras manifestaciones como urticaria o broncoespasmo; y otro mecanismo no mediado por IgE frecuente en adultos, en el que se presentan síntomas crónicos que afectan tubo digestivo principalmente.

Clasificación de trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios:

- Esofagitis eosinofílica
- Gastroenteritis eosinofílica
- Colitis eosinofílica (CE)
- Proctocolitis alérgica de la infancia (ingesta de leche de vaca y proteínas de soja)

Causas secundarias de colitis eosinofílica

- Infecciones micóticas y parasitarias (*Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*)
- Fármacos (AINEs, carbamacepina, clozapina, rifampicina, tacrolimus, oro)
- Enfermedad celíaca
- Linfoma
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome hipereosinofílico
- Enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, dermatomiositis y polimiositis)
- Vasculitis (Síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa)

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos son inespecíficos e incluyen: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hemorragia digestiva, obstrucción, malabsorción, pérdida de peso y ascitis. Según la capa de la pared intestinal afectada en mayor medida puede ser subdividida en:

- Infiltración de la mucosa: es la forma más frecuente, puede manifestarse como diarrea, anemia ferropénica, enteropatía perdedora de proteínas y malabsorción
- Infiltración de la capa muscular: síntomas de obstrucción intestinal (vólvulo, invaginación intestinal), perforación y engrosamiento parietal en estudios por imágenes
- Infiltración de la serosa: es la forma más rara, se presenta con ascitis eosinofílica

Diagnóstico

- Deben cumplirse los siguientes requisitos:
 - **Presencia de síntomas gastrointestinales**
 - **Hallazgos endoscópicos**
 - **Confirmación histológica**
- La eosinofilia en sangre periférica se encuentra en el 80% de los pacientes y no debe considerarse un requisito diagnóstico
- La presencia de intolerancia o alergia alimentaria se encuentra en el 75% de los pacientes y tampoco se requiere para el diagnóstico
- **El diagnóstico de CE primaria es por exclusión de las causas secundarias**

Endoscopia

Puede presentar una mucosa normal o edema, eritema, pérdida del patrón vascular, friabilidad y nodularidad de la mucosa.

Debido a la distribución irregular, se deben obtener al menos 6 biopsias de áreas tanto de aspecto normal como patológica así como detallar las regiones del colon de donde se toman las mismas.

Histología

El número de eosinófilos normal varía según los distintos segmentos del colon, y van desde 10 eosinófilos/campo de gran aumento (CGA) en recto, hasta 30 eosinófilos/CGA en el ciego. De allí la importancia de la ubicación de las biopsias. No hay consenso sobre el recuento necesario para el diagnóstico. La mayoría de los autores sugieren un punto de corte de al menos **20 eosinófilos/CGA**.

Tratamiento

No hay ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento específico de la colitis eosinofílica y se basa en informes de casos y series pequeñas.

Dieta

- Las dietas elementales contienen ingredientes simplificados que son asimilados fácilmente sin necesidad de digestión
- Las dietas de eliminación evitan temporalmente ciertos alimentos, seguido por un período de reintroducción, permitiendo identificar posibles sensibilidades a alimentos
- Las dietas de eliminación y elementales pueden proporcionar alivio de los síntomas principalmente en lactantes con proctitis
- Su principal beneficio se observa en pacientes con antecedentes de alergia alimentaria específica o en neonatos como ahorradores de corticoides

Corticoides

- Antes de utilizar corticoides deben excluirse infecciones parasitarias o medicamentos para no agravar la condición del paciente
- Prednisona: 20-60mg/d durante 8 semanas y luego se disminuye en forma gradual durante 6-8 semanas. Alrededor del 90% de los casos responde en 2 semanas de tratamiento. Aproximadamente el 15% de los que responden a los corticoides recidivan durante la disminución gradual y 30-50% lo hacen después de interrumpido el tratamiento. Hasta un 50% de los casos requieren tratamiento de mantenimiento con dosis reducidas de prednisona (5-10 mg/día)
- Budesonida: 6 mg/día vía oral para inducir y mantener la remisión por un máximo de 2 años, particularmente en la enfermedad de colon derecho e íleon distal

Inmunosupresores

- Azatioprina o 6-mercaptopurina: indicados en casos severos, corticorrefractarios o corticodependientes

Otros tratamientos

- Montelukast: 10-40mg/d por varios meses. Es un inhibidor de leucotrienos que puede utilizarse para mantener la remisión clínica en pacientes corticodependientes
- Cromoglicato de sodio: es un estabilizador de los mastocitos, que podría tener cierta utilidad como tratamiento de inducción y de mantenimiento
- Terapias biológicas: Recientemente se han estudiado los agentes biológicos como anticuerpos monoclonales dirigidos contra IL-5 (Mepolizumab) e IgE (Omalizumab) con resultados favorables

Pronóstico

Si se desarrolla en la infancia tiene un buen pronóstico y tiende a resolver espontáneamente. En adultos jóvenes tiene una presentación crónica con períodos de actividad y de remisión aparente.

Colitis Isquémica

La colitis isquémica (CI) es la forma más común de injuria isquémica del tracto gastrointestinal, representando más de la mitad de los casos. Debe considerarse ante todo paciente que se presenta con **dolor abdominal, diarrea y hemorragia digestiva baja**.

Epidemiología

Debido a que con frecuencia la CI se presenta de forma leve y transitoria, la incidencia esta subestimada y por ende difícil de determinar. El rango en la población general varía de 4,5-44 cada 100.000 personas por año. El 90% de los casos se producen en mayores de 60 años.

Fisiopatología

Las arterias mesentérica superior e inferior poseen una extensa red de vasos colaterales entre sí, tanto en la base como en el borde del mesenterio, llamadas arcada de Riolo y arteria marginal de Drummond, respectivamente. Tres zonas anatómicas se describen clásicamente como de mayor riesgo de isquemia en caso de debilidad o ausencia (5% de la población) de la arteria marginal de Drummond:

- **Ángulo esplénico** (punto de Griffith)
- **Unión rectosigmoidea** (punto de Südeck)
- **Colon derecho**

El principal mecanismo fisiopatológico implicado es un fenómeno de isquemia-reperusión a nivel de la microvascularización del colon, con un rápido retorno del flujo sanguíneo mesentérico a la normalidad. Esto hace a la angiografía un método de escasa utilidad en esta patología. La CI suele ser segmentaria y afecta principalmente al colon izquierdo en el 80% de los casos (ángulo esplénico: 25%, sigmoides: 55%), mientras que el colon derecho se afecta solo en el 10-25% de los casos.

Las posibles causas de isquemia colónica son varias:

No oclusivas	Oclusivas
• Shock (hipovolemia, anafilaxis, sepsis) • Drogas vasoactivas (digoxina, diuréticos, AINEs, estrógenos, cocaína, laxantes) • Interferón α y ribavirina • Cirugía cardiovascular mayor • Hemodiálisis • Obstrucción (tumor, síndrome de Ogilvie)	• Ateroesclerosis • Vasculitis sistémica (LES, PAN, Takayasu) • Angiopatía diabética • Angiopatía amiloidea • Trombofilias congénitas o adquiridas (sospecharlas en pacientes jóvenes con CI) • CPRE (hematoma mesentérico)

Factores de riesgo asociados a CI:

- Diabetes mellitus tipo II
- Dislipemia
- Arteriopatía periférica oclusiva
- Enfermedad arterial coronaria
- Insuficiencia cardíaca
- Digitálicos
- Aspirina

Manifestaciones clínicas

Los síntomas clásicos de la colitis isquémica son:

- **Dolor abdominal:** de comienzo rápido, intensidad leve, generalmente en la región abdominal izquierda (cerca del ángulo esplénico, y la unión rectosigmoidea)
- **Diarrea sanguinolenta o hematoquecia:** ocurre dentro del primer día de comenzado el dolor. De leve a moderada cuantía, rara vez causa inestabilidad hemodinámica o requiere de transfusiones. Puede acompañarse de urgencia
- **Vómitos, distensión abdominal** (íleo asociado)
- **Fiebre, taquicardia** (respuesta inflamatoria sistémica)

Diagnósticos diferenciales

- Isquemia mesentérica: también afecta el intestino delgado. La isquemia mesentérica aguda se caracteriza por dolor abdominal severo de comienzo agudo, con un abdomen blando desproporcionado a la intensidad de los síntomas, los pacientes aparentan gravemente enfermos y no presentan hematoquecia hasta los estadios finales. Por el contrario la isquemia mesentérica crónica (angina abdominal) se presenta con dolor abdominal severo recurrente en el período postprandial, lo que lleva al temor a ingerir alimentos y pérdida de peso.
- Colitis infecciosas
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Diverticulitis aguda
- Cáncer de colon

Clasificación según severidad (basada en evolución y manejo)

- **CI gangrenosa fulminante (15%):** se produce necrosis colónica transmural que progresa a la **perforación, fallo multiorgánico**, y muerte si no se realiza cirugía de urgencia.

- **CI no gangrenosa (85%):** aguda y transitoria. En general es reversible con 15-20 días de tratamiento médico, si bien puede progresar rápidamente al fallo multiorgánico. Aquellos con evolución favorable pueden derivar en una **colitis inflamatoria crónica o estenosis segmentaria**.

Los pacientes con CI del colon derecho suelen presentar enfermedad coronaria o IRC en diálisis asociada y tienden a ser más severas: 60% requieren cirugía (5 veces más que el resto de las presentaciones), y la tasa de mortalidad es 2 veces más alta (23%)

Diagnóstico

Se basa en la **sospecha clínica** ante todo paciente que se presenta con dolor abdominal, diarrea y hematoquecia, teniendo en cuenta los diagnósticos diferenciales. Los estudios a solicitar son:

• Laboratorio

- Leucocitosis ($>20.000/\text{mm}^3$)
- Acidosis láctica
- Aumento de LDH, CPK y amilasa

Sugiere infarto intestinal

- **Coprocultivo y coproparasitológico:** para descartar Salmonella, Shigella, Campilobacter, Escherichia Coli O157:H7, Entamoeba Histolytica y Clostridium Difficile (expuestos a antibióticos)

- **Tomografía computada (TC) abdominal con contraste EV:** a pesar de la baja especificidad de los hallazgos, representa un estudio de gran utilidad en la evaluación inicial de los pacientes con clínica compatible. Permite observar signos tomográficos como:

- Engrosamiento de la pared colónica en un segmento
- Signo del doble halo: mucosa hiperdensa, submucosa hipodensa
- Inflamación mesentérica con la grasa de aspecto sucio
- Neumatosis intestinal
- Aire en la vena porta
- Líquido libre en peritoneo
- Neumoperitoneo

Perforación colónica

- **Colonoscopia:** representa el **método de elección** para realizar el diagnóstico de CI, ya que posee mayor sensibilidad que el resto. Clasificar endoscópicamente las lesiones permite reforzar la sospecha clínica y ayuda a evaluar el pronóstico de la enfermedad y la probabilidad de necesitar intervención quirúrgica. **Debe realizarse de urgencia incluso sin preparación.** Una opción es la utilización de un enema simple y posterior evaluación del recto y colon sigmoide. Debe utilizarse mínima insuflación y no avanzar más allá de la zona afectada para prevenir la perforación. A excepción de la gangrena colónica, ni los hallazgos endoscópicos ni los histológicos son específicos de la CI. Una clara demarcación entre la mucosa normal y las áreas patológicas (**afectación parcheada**) sumado a la localización topográfica de las lesiones (sigmoides, ángulo esplénico) son de gran ayuda diagnóstica.

Los hallazgos endoscópicos en los sitios afectados son:

- Mucosa pálida y edematosa
- Petequias
- Nódulos hemorrágicos submucosos
- Eritema
- Erosiones
- Ulceraciones extensas con bordes geográficos
- Áreas de necrosis circunferencial confluentes (mucosa gris verdosa o negra)
- Otras: pseudomembranas, pseudopólipos, estenosis

Mayor profundidad y
severidad de las lesiones

Las biopsias durante la endoscopia no son necesarias ya que los hallazgos histológicos (hemorragia, trombosis capilar, tejido de granulación, abscesos crípticos, pseudopólipos) son inespecíficos y pueden verse en otras entidades como enfermedad de Crohn.

Cuando se presentan signos de peritonitis la endoscopia debe ser evitada. Por otra parte si la endoscopia muestra hallazgos de gangrena, esta debe suspenderse y realizarse una laparotomía tan pronto como sea posible.

- **Angiografía mesentérica:** solo debe solicitarse ante 2 situaciones:
 - Sospecha de isquemia mesentérica aguda que no puede ser claramente distinguida de la CI
 - Afectación aislada del colon derecho (sugiere oclusión de la arteria mesentérica superior)

Pronóstico

La mortalidad global de la CI reportada en la literatura es del 22%, con un rango de 0% en los pacientes tratados con éxitos de forma conservadora, hasta un 75% en aquellos con afectación pancolónica que requieren cirugía de urgencia.

Factores de riesgo de mala evolución en pacientes con CI

- Ausencia de hematoquecia
- Signos de irritación peritoneal
- Fallo multiorgánico
- Afectación del colon derecho
- Afectación pancolónica
- Úlceras circunferenciales
- Necrosis
- Perforación

Tratamiento

Tratamiento conservador

- Reposición hidroelectrolítica
- Suspender o evitar agentes vasoconstrictores
- Ayuno (disminuye los requerimientos de oxígeno del colon)
- Sonda nasogástrica: en caso de ileo sintomático
- Antibióticos de amplio espectro: se debe cubrir aeróbios y anaeróbios para minimizar el riesgo de translocación bacteriana y sepsis. A pesar de la falta de evidencia se indica en todos los casos debido a la dificultad de predecir que pacientes progresarán a una colitis gangrenosa.
- La nutrición parenteral debe ser considerada en aquellos pacientes que necesitan ayuno prolongado o tienen contraindicaciones médicas importantes para la cirugía

En la mayoría de los pacientes el cuadro clínico resuelve dentro de las 24-48hs con una resolución clínica, radiológica y endoscópica dentro de las 2 semanas. En los casos severos pero reversibles la curación puede demorar hasta 6 meses. Los pacientes asintomáticos deben tener un seguimiento frecuente para documentar la curación o el desarrollo de estenosis o colitis persistente.

Las estenosis isquémicas únicamente se tratan si son sintomáticas (obstrucción, sangrado, diarrea) ya que estas lesiones pueden desaparecer de manera espontánea luego de 12-24 meses. Puede realizarse tratamiento quirúrgico o dilatación endoscópica.

La isquemia crónica puede responder a los esteroides tópicos junto con las medidas generales, mientras que la resección segmentaria es curativa ya que la recidiva de la isquemia es infrecuente.

Indicaciones de cirugía

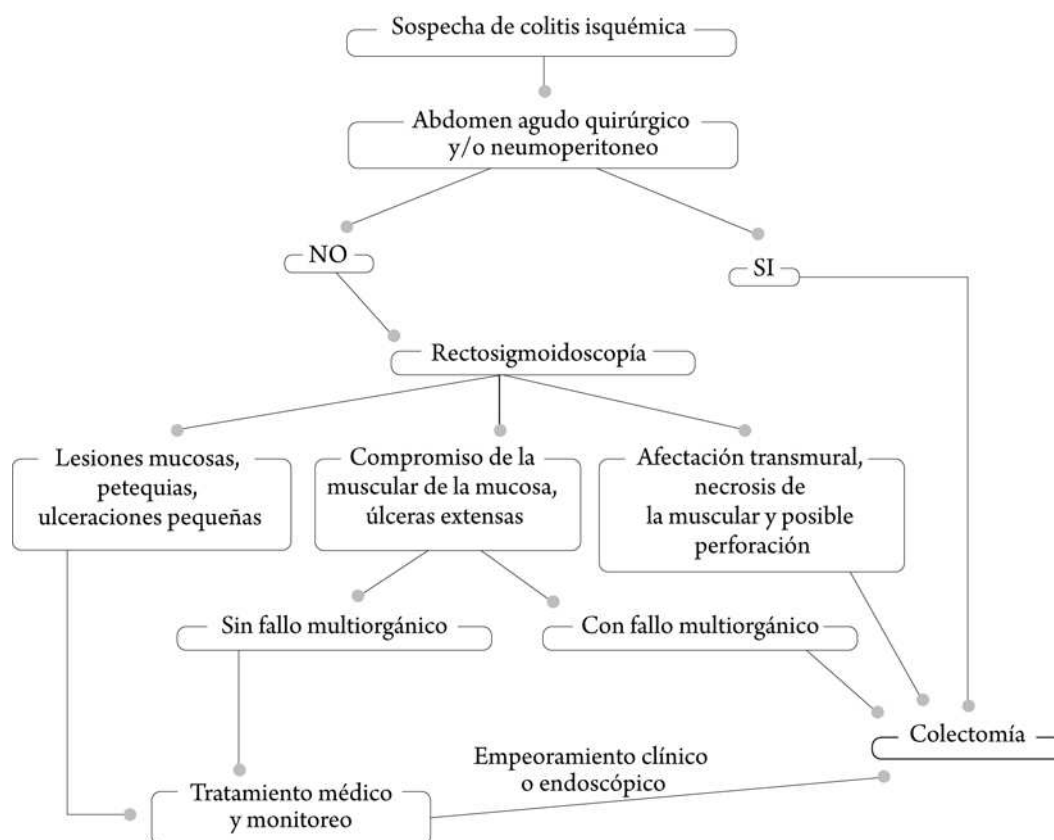
- Evidencia de necrosis colónica en TC (pneumatosis intestinal, aire en la vena porta, neumoperitoneo): indicación de cirugía de urgencia sin necesidad de confirmación endoscópica
- Áreas de necrosis en la endoscopia: indica afectación transmural por lo que debe realizarse colectomía de urgencia, incluso en ausencia de fallo multiorgánico.
- Pacientes con hallazgos endoscópicos de menor severidad (grandes ulceraciones) que evolucionan desfavorablemente a pesar del tratamiento médico, especialmente si presentan fallo multiorgánico (falla renal o hepática aguda, sepsis, shock, acidosis láctica) y/o progresa la severidad endoscópica de las lesiones (necrosis)

El principio general es la resección de todos los segmentos necróticos del colon, incluyendo parte adyacente a los mismos que aparenta sana y bien vascularizada. Debido a esto la resección debe ser:

- CI en colon izquierdo → Hemicolectomía izquierda que incluya las zonas de pobre irrigación (unión rectosigmoidea y ángulo esplénico)
- CI en colon derecho → Hemicolectomía derecha
- CI pancolónica → Colectomía total

A pesar del bajo nivel de evidencia, se recomienda la colecistectomía sistemática en todos los pacientes, para evitar el desarrollo de la colecistitis aguda alitiásica relacionada a la reanimación que de otro modo podría requerir una nueva cirugía en un paciente crítico.

Algoritmo de manejo de Colitis Isquémica



Colitis Rádica

Definición

El término colitis rádica (CR) se refiere a los cambios inducidos por la radiación de la mucosa colorrectal caracterizada morfológicamente por palidez, telangiectasias y friabilidad.

Epidemiología

Es una complicación que ocurre en 5-20% de los pacientes que son sometidos a radioterapia por **cáncer de próstata**, **cérvix**, **útero**, **recto**, **ano**, **vejiga** y **testículos**. De todos los órganos gastrointestinales, el **recto** es más afectado por la radioterapia pélvica. Aproximadamente el 75% de los pacientes que recibieron radioterapia pélvica experimentan síntomas rectales durante el tratamiento, 20% continúan con proctitis crónica, 5% pueden desarrollar fistulas, estenosis o incontinencia. Los estudios que evaluaron la historia natural de la CR revelan una tendencia a la resolución espontánea en un número significativo de pacientes.

Fisiopatología

El daño mucoso producido por la radioterapia genera disfunción endotelial (**endarteritis obliterante**), injuria microvascular y fibrosis submucosa, con trombos de fibrina en pequeñas arterias y arteriolas que llevan a la isquemia y desarrollo de **lesiones neovasculares**.

Factores de riesgo

- **Dosis total de radiación**, técnica de radiación, fraccionamiento, área de tratamiento
- Terapias combinadas: cirugía, quimioterapia
- Comorbilidades médicas: enfermedad vascular, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad inflamatoria intestinal, VIH
- Susceptibilidad genética

Clasificación

Proctitis aguda

Es un proceso inflamatorio que involucra sólo la mucosa superficial, puede aparecer desde el inicio del tratamiento hasta 3 meses después, relacionado con la toxicidad celular.

Los síntomas más comunes son diarrea, dolor abdominal y tenesmo, generalmente son autolimitados y de corta duración. Macroscópicamente la mucosa rectal aparece edematosa y puede tener úlceras. Generalmente no se recomienda tomar biopsias debido al riesgo de sangrado y formación de fistulas. **El manejo de estos pacientes es sintomático.**

Proctitis crónica

Suele desarrollarse luego de 3 meses de completada la radioterapia hasta 30 años más tarde, principalmente en los 2 primeros años. Los síntomas pueden incluir los de la proctitis aguda, así como proctorragia, estenosis, perforación y fistula. Macroscópicamente la mucosa se observa pálida, edematosa y friable, con múltiples petequias o telangiectasias y puede tener estenosis, úlceras, fistulas o sangrado importante.

Manifestaciones clínicas

La presentación más común es **proctorragia**, además de otros síntomas como diarrea, dolor rectal, urgencia, tenesmo, secreción de moco e incontinencia fecal.

Diagnóstico

- Se debe sospechar en cualquier paciente que haya estado expuesto a radiación pélvica y se presenta con algún síntoma mencionado anteriormente
- La mayoría se diagnostican después de una **colonoscopia o rectosigmoidoscopia** que puede revelar palidez, eritema, friabilidad, granularidad y telangiectasias
- Los cambios típicos generalmente comienzan a 8-10 cm del margen anal y continúan una distancia variable de forma proximal

Clasificación según signos y síntomas de proctitis

GRADO	SIGNOS O SÍNTOMAS
0	Ninguno
1	Dolor y urgencia ocasional, úlcera superficial < 1 cm ² , sangrado oculto y estenosis leve
2	Dolor y urgencia intermitente, úlcera superficial > 1 cm ² , sangrado ocasional y estenosis moderada
3	Dolor y urgencia persistente, úlcera profunda, sangrado persistente y estenosis severa
4	Dolor y urgencia incontrolable, hemorragia grave, perforación, fistula, obstrucción
5	Sepsis, fallo multiorgánico y muerte

Tratamiento

Los tratamientos pueden clasificarse en **invasivos y no invasivos** (médico). Generalmente se prefiere el tratamiento médico para las proctitis leves y el tratamiento invasivo en los casos severos o refractarios.

No invasivos

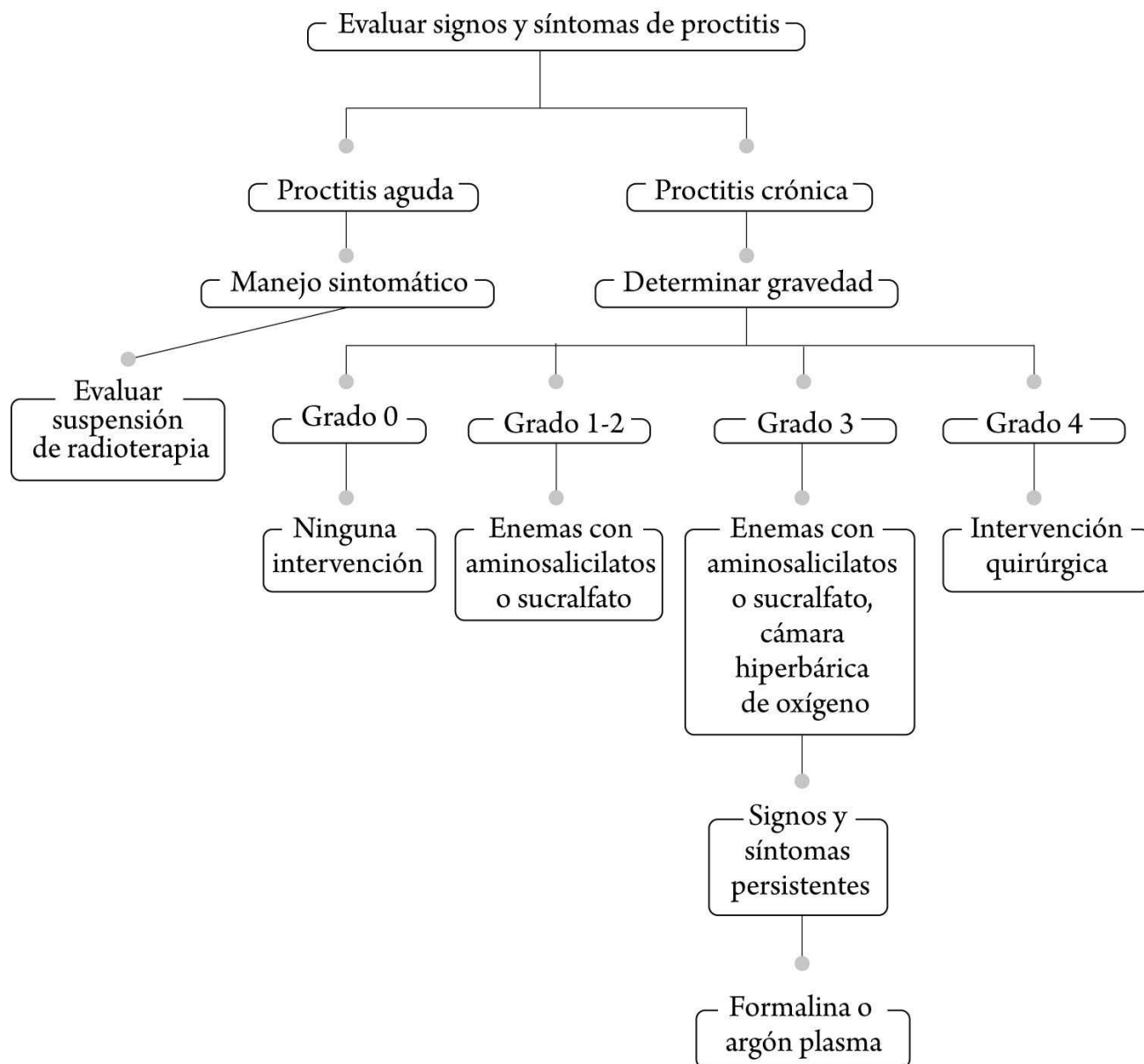
- Enemas con aminosalicilatos:
 - Actúan disminuyendo la producción de prostaglandinas en la mucosa intestinal
 - Poseen baja eficacia, aún en combinación con corticoides o antibióticos
- Enemas con sucralfato:
 - Estimula la formación de una barrera protectora y la curación del epitelio.
 - Es superior a los agentes antiinflamatorios, generando un alivio sintomático en 75% de los pacientes. Son seguros y bien tolerados
- Enemas con ácidos grasos de cadena corta:
 - Estimulan la proliferación de la mucosa colónica y ejercen un efecto vasodilatador sobre las paredes de las arteriolas mejorando el flujo sanguíneo
 - Son necesarios más estudios para evaluar los beneficios
- Cámara hiperbárica de oxígeno:
 - Disminuye la hipoxia tisular a través de un efecto angiogénico, estimula la formación de colágeno y la reepitelización
 - Se realiza a una presión entre 2 y 2,5 atmósferas y requiere múltiples tratamientos. Se ha observado una mejoría parcial en 2/3 de los pacientes tratados. Es una técnica costosa y no se encuentra disponible en todos los centros

Invasivos

El objetivo de la terapia endoscópica es lograr el control del sangrado, disminuir el requerimiento de transfusiones, suplemento de hierro y el número de hospitalizaciones. Las opciones disponibles son:

- Cauterización química con formalina al 4%:
 - Se aplica en forma tópica sobre la superficie mucosa del recto, ya sea por instilación directa o con una gasa embebida en formalina, durante 2 a 3 minutos
 - Posee una tasa de éxito de 70-80%, pero con altas tasas de complicaciones como dolor rectal, diarrea, incontinencia, úlcera y estenosis
 - Tiene bajo costo y es de fácil aplicación
- Coagulación con argón plasma:
 - Es el **método de elección** por su eficacia, tolerancia y perfil de seguridad. Reduce la tasa de sangrado en 80-90% de los pacientes y puede mejorar los síntomas de diarrea, urgencia y tenesmo en 60-75% de los casos.
 - Tiene una profundidad de coagulación controlable y uniforme (0,5-3 mm) permitiendo reducir al mínimo los riesgos de perforación, estenosis y fístulas
 - Los estudios no utilizan un método uniforme, la potencia varía entre 30 y 60 W (media 40-50 W) y la tasa de flujo va de 0,8 a 2 L/min (media 1,5-2 L/min)
 - Lesiones difusas requieren múltiples sesiones (entre 1 y 5), con un intervalo entre las mismas de 4 a 8 semanas.
 - La tasa de complicaciones es baja. El dolor anal o rectal es común, ocurre principalmente cuando el procedimiento se realiza cerca de la línea dentada y resuelve espontáneamente o con analgésicos. También se han reportado úlceras rectales (3-16%) y estenosis (2-13%)
- Sonda bipolar:
 - Los estudios han mostrado una reducción significativa de sangrado y los requerimientos de transfusión de sangre
 - Sus principales ventajas son la fácil disponibilidad, la aplicación tangencial y menos lesiones
- Radiofrecuencia:
 - Permite ablación de áreas más amplias de tejido, tiene buena tolerancia y se logra hemostasia en 1 o 2 sesiones.
 - No se ha reportado estenosis ni ulceración posterior, ya que su mecanismo de acción se limita a la mucosa superficial
 - Podría ser una opción en casos refractarios al tratamiento con argón plasma, pero se necesitan más estudios
- Tratamiento quirúrgico:
 - Se requiere sólo en 10% de los pacientes
 - Se reserva para casos refractarios a los tratamientos anteriores, estenosis, perforación o fístula
 - Las 2 indicaciones más frecuentes son: **estenosis rectales o rectosigmoideas y las fístulas rectovaginales**
 - Tiene altas tasas de complicaciones que van de 30-65% y tasas de mortalidad entre 3-9%

Algoritmo de manejo de Proctitis Rádica



Bibliografía

1. Yen EF, Pardi DS. Review article: microscopic colitis – lymphocytic, collagenous and ‘mast cell’ colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:21–32.
2. Mohamed N, Marais M, Bezuidenhout J. Microscopic colitis as a missed cause of chronic diarrhea. *World J Gastroenterol* 2011; 17(15): 1996-2002.
3. Williams JJ, Beck PL, Andrews CN et al. Microscopic colitis—a common cause of diarrhoea in older adults. *Age and Ageing* 2010;39:162–168.
4. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2011;140:1155–1165.
5. Chande N, MacDonald JK, MacDonald WD. Interventions for Treating Microscopic Colitis: A Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group Systematic Review of Randomized Trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:235 – 241.
6. Elder K, Lashner BA, Al Solaiman F. Clinical approach to colonic ischemia. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(7):401-9.
7. Koutroubakis IE. Ischemic colitis: Clinical practice in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14(48):7302-7308
8. Beppu K, Osada T, Nagahara A et al. Relationship Between Endoscopic Findings and Clinical Severity in Ischemic Colitis. *Intern Med*. 2011; 50(20):2263-7.
9. Jin NC, Kim HS, Kim DH et al. A Comparison of Clinical Characteristics between Medically-treated Patients and Surgically-treated Patients with Ischemic Colitis. *Clin Endosc* 2011;44:38-43.
10. Moszkowicz D, Mariani A, Trésallet C, et al. F. Ischemic colitis: The ABCs of diagnosis and surgical management. *J Visc Surg*. 2013; 150(1):19-28.
11. Khan S, Orenstein S. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Sleisenger and Fordtran. Gastrointestinal and liver disease* 2010; Volume 1, Chapter 27, 425-435.
12. Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(24): 2975-2979.
13. Alfadda A, Storr M, Shaffer E. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Ther Adv Gastroenterol* 2010; 4(5) 301-309.
14. Freeman H. Adult eosinophilic gastroenteritis and hypereosinophilic syndromes. *World J Gastroenterol* 2008; 14(44): 6771-6773.
15. Alfadda A, Storr M, Shaffer E. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. *British Medical Bulletin* 2011; 100: 59–72.
16. Yan B and Shaffer E. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009; 58: 721-732.
17. Kennedy G, Heise C. Radiation Colitis and Proctitis. *Clin Colon Rectal Surg* 2007; 20: 64–72.
18. Do N, Nagle D and Poylin V. Radiation Proctitis: Current Strategies in Management. *Gastroenterology Research and Practice* 2011; 1-9.
19. Rustagi T, Mashimo H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17(41): 4554-4562.
20. Agrawal P, Bansal N, Bahadur A, et al. Management of chronic hemorrhagic radiation proctitis. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2007; 3: 19–29.
21. Williams R, Vlavianos P, Blake P, et al. The significance of rectal bleeding after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1085–1090.
22. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal radiation injury: Symptoms, risk factors and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2013; 19(2): 185-198.
23. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal radiation injury: Prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19(2): 199-208.
24. Wilson S, Rex D. Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 536–540.
25. Karamanolis G, Triantafyllou K, Tsiamoulos Z, et al. APC has a long-lasting therapeutic effect in chronic radiation proctitis. *Endoscopy* 2009; 41: 529-531.

MEGACOLON

Autores: Mariana Erijimovich, Carolina Balduzzi

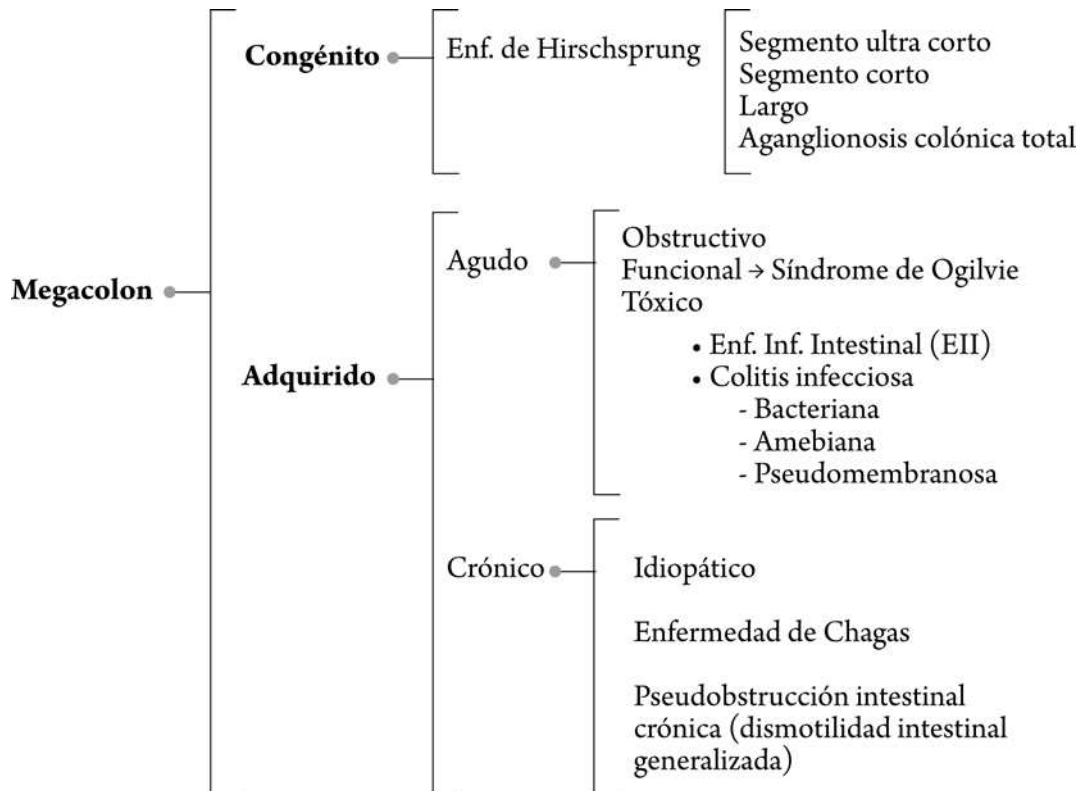
Definición

Se define como megacolon a la dilatación anormal del intestino grueso basada en el diámetro observado en una Rx simple de abdomen siendo los valores superiores a 12cm para el ciego, 8cm para el colon descendente, 6,5cm para el recto y 6cm para el colon transverso. El término megacolon por si mismo no tiene una implicancia etiológica pudiendo ser desencadenado por múltiples causas.

Según el segmento afectado, podemos denominarlo megarrecto, megarrectosigma, megasigma o megacolon.

Clasificación

Puede clasificarse en megacolon congénito o adquirido, que a su vez puede subdividirse en agudo o crónico.



Megacolon congénito o enfermedad de Hirschsprung

Enfermedad autosómica recesiva de causa desconocida, aunque se cree que se debe a la falta de migración de las células de la cresta neural en etapas precoces de la vida fetal, que afecta predominantemente a varones (4:1). Hay formas esporádicas y heredofamiliares. Se asocia al síndrome de Down y otras anomalías congénitas como hidrocefalia, comunicación interventricular y malformaciones genitourinarias y divertículo de Meckel entre otras. Se caracteriza por ausencia de células ganglionares del plexo mientérico de un segmento del colon que se extiende desde el ano hacia proximal, afectando de manera constante el esfínter anal interno (EAI), con una longitud variable.

El segmento afectado no tiene peristaltismo propulsivo ni relajación muscular, por lo que se comporta como una obstrucción funcional.

Clasificación

- Segmento ultracorto: solo compromete el EAI
- Segmento corto: recto +/- sigma (90%)
- Segmento largo: hasta colon proximal
- Pancolónico

Clínica

Constipación severa, bolos fecales recurrentes; la constipación está presente desde el nacimiento aunque los casos de segmento ultracorto suelen diagnosticarse en la adultez.

Diagnóstico**1. Clínico**

- a. Constipación desde el nacimiento, ausencia de eliminación o eliminación tardía del meconio
- b. Cuadros de suboclusión intestinal
- c. Al tacto rectal: ampolla rectal libre con tono esfinteriano normal
- d. Fecalomas

2. Morfológico

- a. Rx simple de abdomen: puede apreciarse dilatación colónica y fecalomas por encima de la estenosis
- b. Colon por enema: puede observarse estrechamiento del segmento afectado con dilatación del colon proximal. El diagnóstico radiológico no es posible en la enfermedad de segmento ultracorto
- c. Colonoscopia: mucosa normal, ausencia de obstrucción orgánica

3. Funcional

Reflejo recto anal inhibitorio (RRAI) negativo en la manometría anorrectal (MAR). Se trata de la falta de relajación del EAI ante la distensión rectal con un balón. Posibilita el diagnóstico en el 95% de los casos

4. Histológico

Biopsia rectal por succión, se debe obtener mucosa y submucosa. Si se observan ganglios del plexo submucoso, se descarta enfermedad si se encuentran ausentes con axones hipertróficos, confirma el diagnóstico.

En caso de no visualizar los axones hipertróficos debe solicitarse la biopsia quirúrgica profunda de recto

Tratamiento

El tratamiento definitivo es quirúrgico. Consiste en reseccionar el segmento aganglionar, restableciendo la continuidad intestinal con preservación de la función esfinteriana anal. La intervención se realiza en los primeros meses de vida en la mayoría de los casos con buenos resultados. Como complicación a largo plazo, entre un 10-40% desarrollará incontinencia fecal.

Megacolon adquirido

Se presenta en pacientes con gran variedad de procesos patológicos sin anomalías previas. Puede manifestarse clínicamente como megacolon agudo o crónico.

La forma aguda puede producirse en el contexto de una inflamación colónica grave (megacolon tóxico en pacientes con EII o colitis infecciosa), o de una obstrucción mecánica aguda. Existe también una forma idiopática en el contexto de cirugía abdominal, traumatismos o alteraciones metabólicas agudas conocida como seudobstrucción colónica aguda o síndrome de Ogilvie.

Examen Físico

- Evaluar signos de toxicidad sistémica (fiebre, taquicardia, hipotensión y taquipnea)

Dos o más de los criterios siguientes:

- a. Temperatura superior a 38,6 °C
- b. Frecuencia cardíaca superior a 120 lpm

- c. Leucocitosis > a 10.500/mm³
- d. Hb o Hto < en un 60% o más a los valores normales

Uno o más de los siguientes criterios:

- a. Deshidratación
- b. Hipotensión
- c. Alteraciones hidroelectrolíticas
- d. Estado mental alterado (confusión, letargia, agitación)

- Abdomen (descartar peritonismo, signos de perforación intestinal)

Radiología

- Radiología de abdomen de pie y acostado (medir diámetro del colon, pérdida de las haustras colónicas) y Rx de tórax (neumoperitoneo, descartar perforación)
- Repetir Rx cada 12 horas
- Evitar los estudios baritados por el elevado riesgo de perforación
- TAC abdominal, que tiene la ventaja adicional de poder diagnosticar perforación local o bloqueada y absceso intraabdominal

Laboratorio

- Gases arteriales, ionograma, función renal y hepática, coagulograma (evaluar toxicidad sistémica y fallo orgánico)
- Muestras seriadas 3 días consecutivos para detección de toxina de *Clostridium difficile*

Endoscopia

- La colonoscopia suele estar contraindicada en estas circunstancias por el riesgo de septicemia o perforación
- Rectosigmoidoscopia : diagnóstico precoz de colitis pseudomembranosa (si es normal no la descarta porque puede afectar sólo al colon derecho) y colocación de sonda para descompresión. Se toman biopsias para anatomía patológica (formol) y para cultivo de *Clostridium difficile* y gérmenes comunes (sol. fisiológica 3 ml)

Megacolon tóxico

Forma de megacolon agudo que se produce en el contexto de una colitis aguda con signos de toxicidad sistémica y dilatación del intestino grueso segmentaria o total.

Puede ocurrir en el contexto de EII, colitis infecciosas, isquémicas post-radiación o secundarias a ciertos fármacos (sales de oro, estrógenos o metotrexato). La complicación más temida del Megacolon Tóxico (MT) es la perforación.

Tratamiento

Las medidas generales para el tratamiento del MT incluyen:

- Internación en UTI
- Nada por boca
- SNG de descarga
- Suspender fármacos que puedan desencadenar o exacerbar el cuadro
- Evaluar nutrición parenteral total (NPT)
- Corrección de trastornos hidroelectrolíticos
- Antibioticoterapia de amplio espectro para gram-negativos y anaerobios

Si el MT se produce durante el debut de una EII sin tratamiento previo, puede intentarse tratamiento médico durante 24-48 horas. Ante la persistencia del cuadro o deterioro clínico evaluar conducta quirúrgica.

Síndrome de Ogilvie o pseudo-obstrucción colónica aguda

Dilatación masiva del colon, principalmente de colon derecho, sin causa mecánica de obstrucción, en pacientes hospitalizados o postquirúrgicos. Su pronóstico depende de la edad, comorbilidades, diámetro cecal, tiempo transcurrido hasta la descompresión del colon y la presencia de isquemia colónica.

Clínicamente se manifiesta con distensión y dolor abdominal, náuseas y vómitos con RHA generalmente ausentes o disminuídos, aunque pueden estar aumentados hasta en un 30-40% de los casos. La catarsis y la eliminación de gases es negativa.

Etiología

Causa desconocida, ocurre en pacientes con condiciones asociadas como:

- **Cardiovasculares:** insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, eventos cerebrovasculares
- **Drogas:** antidepresivos, antiparkinsonianos, opioides, narcóticos, fenotiazidas
- **Inflamación:** colecistitis aguda, pancreatitis aguda, abscesos pélvicos, sepsis
- **Metabólicas:** abuso de alcohol, desbalance electrolítico, fallo hepático o renal
- **Neoplasias:** metástasis, leucemias, neoplasias retroperitoneales
- **Neurológicas:** Enf. de Alzheimer, esclerosis múltiple, Parkinson, enfermedad medular
- **Post-quirúrgicas:** cesáreas, cirugía de cadera, trasplante renal, cirugía pélvica
- **Post-traumatismo:** fractura de fémur, trauma pélvico, injuria de médula espinal
- **Respiratoria:** ventilación mecánica asistida, neumonía

Clínica

- Constipación, distensión abdominal, ausencia de eliminación de gas, timpanismo
- Ausencia de signos peritoneales
- Recuento de glóbulos blancos normal
- Radiografía de abdomen: dilatación masiva del colon (es más común la dilatación masiva del colon derecho y el transverso)

Conducta

1. Medición del ciego en radiografía simple de abdomen para confirmar el diagnóstico y descartar riesgo inminente de perforación
 - Umbral crítico para riesgo de isquemia y perforación: 12cm para el ciego y 9cm para el colon transverso
2. Pedir laboratorio que incluya ionograma
3. Descartar obstrucción: colonoscopia o colon por enema con contraste hidrosoluble

Tratamiento

1. Medidas generales
 - Corregir factores desencadenantes como desequilibrios hidroelectrolíticos, del estado ácido-base, infecciones, etc
 - Suspender cualquier fármaco que pueda potenciar el cuadro como los opiáceos
 - Suspender ingesta oral
 - Hidratación parenteral
 - SNG de descarga
2. **Neostigmina:** Inhibidor reversible de la acetilcolinesteras, produce aumento de la acetilcolina promoviendo aumento de la motilidad colónica. Dosis 2-2.5 mg EV cada 5 minutos, la respuesta aparece entre los 2 a 20 minutos. Puede repetirse la dosis hasta 3 veces. Debe realizarse un monitoreo con ECG y tener atropina a disposición en caso de detectar una bradiarritmia

Efectos adversos: bradicardia, hipotensión arterial, sudoración, salivación excesiva, dolor abdominal

Contraindicaciones para Neostigmina:

1. TA sistólica <90mmHg
2. Bradicardia
3. Broncoespasmo
4. Creatinina >3mg/dl
5. Perforación intestinal
6. Antecedentes de intolerancia

3. Colonoscopia: Considerar en pacientes que no responden a tratamiento farmacológico, sin signos de isquemia ni perforación. Se debe pasar por el ángulo hepático, se aspira todo el aire hasta que se colapse el colon, se deja sonda descompresiva en colon derecho. Luego del procedimiento, pedir radiografía simple de abdomen para evaluar eficacia del tratamiento y descartar perforación. Esta técnica tiene una tasa de éxito del 85-90%. Puede ser necesario repetir el procedimiento en varias oportunidades

4. Cirugía: Ante fallo de tratamiento médico se debe recurrir a la cecostomía. Si se observan de signos de perforación, la indicación es la hemicolectomía derecha con ileostomía y fístula mucosa.

Megacolon crónico

Forma más frecuente de megacolon adquirido que se manifiesta como constipación crónica indolora, asociada a distensión abdominal.

Tratamiento

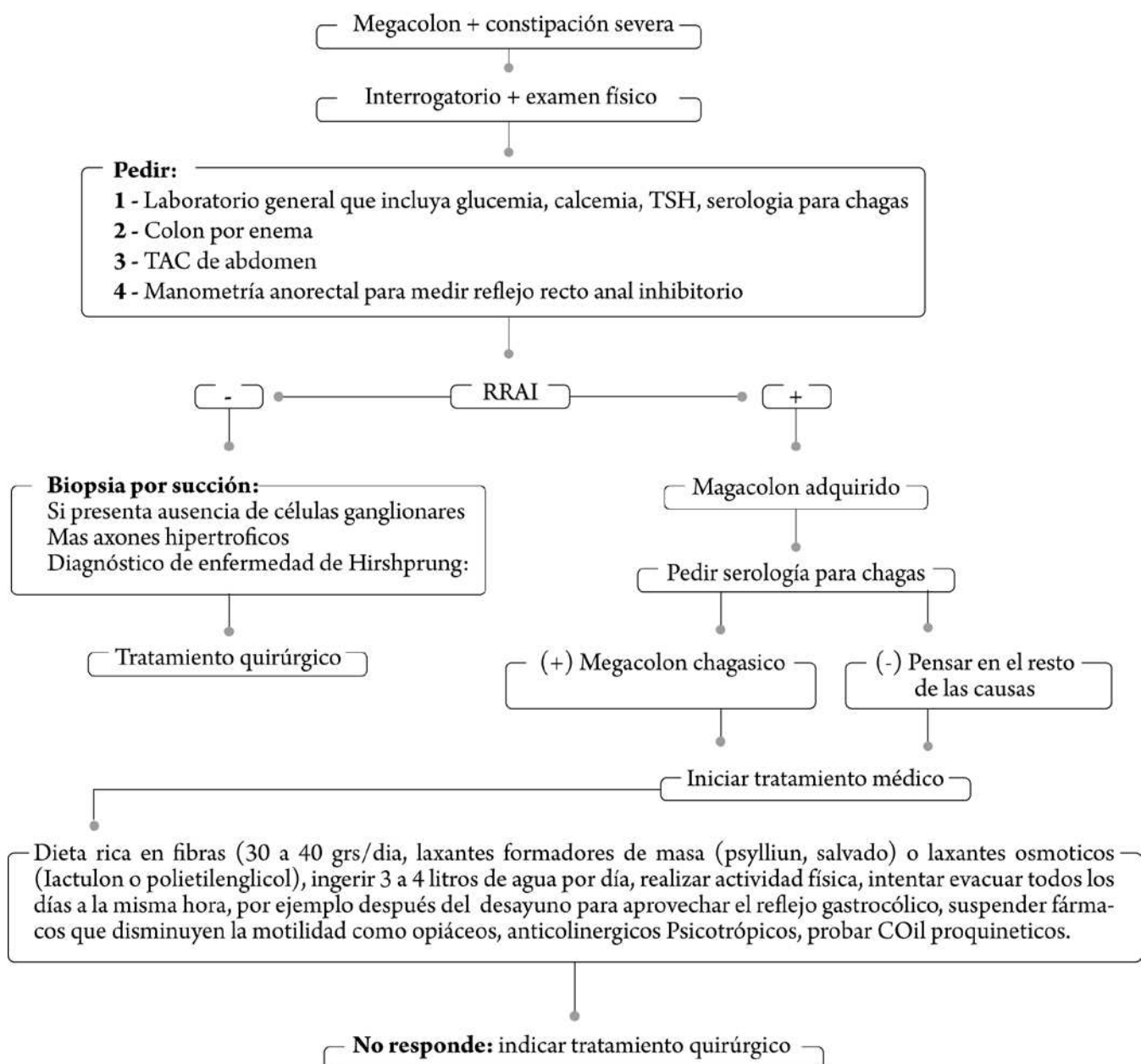
Siempre deben excluirse posibles causas subyacentes y suspender los fármacos que causen dismotilidad o estreñimiento

- Reeduación esfinteriana con biofeedback
- Medidas higienico-dietéticas: consumo abundante de líquidos y fibras
- Tratamiento farmacológico: proquinéticos y laxantes (preferentemente formadores de volumen)
- Eventualmente pueden ser necesarios enemas de limpieza 2-3 veces por semana, el objetivo es que no pasen más de 3 días sin defecar por el riesgo consiguiente de impactación de fecalomas
- Tratamiento quirúrgico: en pacientes que no responden a tratamiento médico (colectomía total con anastomosis ileorrectal o ileostomía de descarga)

Megacolon Adquirido por Enfermedad de Chagas

Enfermedad parasitaria causada por *Trypanosoma cruzi*. La infección crónica es la causa más frecuente de megacolon adquirido en el mundo, que se produce debido a la destrucción del sistema nervioso entérico, por la neurotoxina del parásito. América del Sur es la región de mayor prevalencia.

Algoritmo de Diagnóstico y Tratamiento de Megacolon Crónico



Bibliografía

1. Ileus and Pseudo-obstruction. Amy E. Fox-Orenstein. Sleisenger and Fordtrans's. GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE. 9ª Edición 2010.
2. Batke M, Cappell MS. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. Med Clin North Am. 2008 May;92(3):649-70.
3. Mc Connell E. Megacolon congénito y adquirido. Sleisenger and Fordtrans. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Séptima edición. 2004. Cap. 110 pag. 2273- 228
4. Knowles CH. New horizons in the pathogenesis of gastrointestinal neuromuscular disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Dec;45 Suppl 2:S97-102.
5. Tobias N, Mason D, Lutkenhoff M, et al. K11anagement principles of organic causes of childhood constipation. J Pediatr Health Care. 2008 Jan-Feb;22(1): 12-23.
6. Adolescents and young adults with Hirschsprung's disease. Curr Gastroenterol Rep. 2006 Oct;8(5):425-9.
7. Hyman PE. Adolescents and young adults with Hirschsprung's disease. Curr Gastroenterol Rep. 2006 Oct;8(5):425-9.
8. Ponc RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the Treatment of Acute Colonic Pseudo-Obstruction. N Engl J Med 341:137, July 15, 1999.
9. Drs. RENÉ CÁRDENAS DE LA M, Ints. GONZALO CÁRDENAS L, CAROLINA HEREDIA P, Dr. PATRICIO PIZARRO N. Manejo del Síndrome de Ogilvie Rev. Chilena de Cirugía. Vol S6 N° 2 abril 2004. Páginas 103-106
10. J. Serra Pueyo, M. de Diego Suárez, Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas, Megacolon congénito y adquirido, capítulo 15,3ra edición, 201
11. Miguel Bixquert Jiménez, Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica, Sección 4, Capítulo 37, Megacolon congénito y adquirido, 2ª Edición, 2012

LESIONES POLIPOIDES DE COLON Y RECTO

Autores: Roberto Barros, Sebastián Esteves

Definiciones

- **Pólipo:** toda elevación de la pared gastrointestinal hacia la luz, constituida por cualquier tipo de tejido, sea este de origen mucoso, submucoso o incluso más profundo pudiendo ser de naturaleza neoplásica, reactivo o congénito.

Las lesiones originadas en las capas más profundas (submucosa, muscular propia, serosa) son denominadas lesiones subepiteliales.

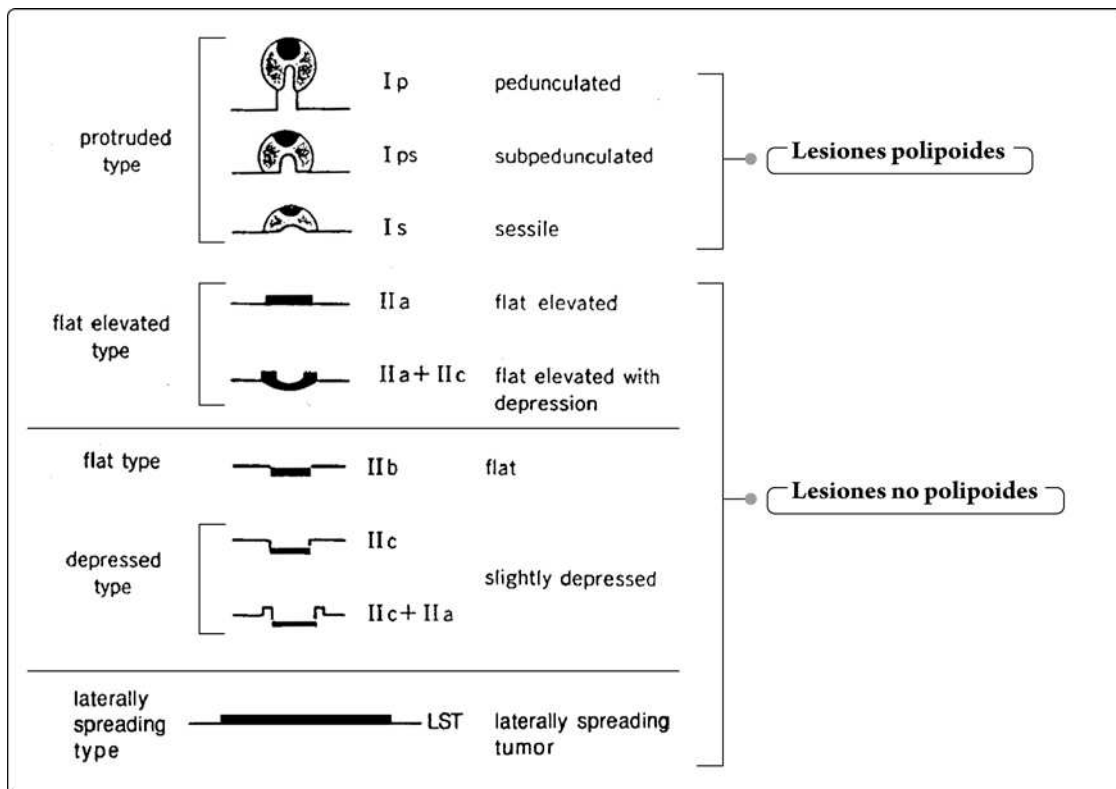
- **Cáncer colorrectal temprano:** es aquel que permanece limitado a la mucosa y submucosa independientemente de su extensión en superficie y la presencia o no de afectación ganglionar.
- **Cáncer colorrectal avanzado:** es aquel que compromete más allá de la submucosa.

Epidemiología

- Prevalencia 30% en pacientes >60 años en países occidentales. En nuestro país no hay estudios de prevalencia en población asintomática pero se estiman valores similares
- 60-70% neoplásicos (adenomatosos) y 30-40% no neoplásicos (hiperplásicos)
- La mayoría responden a la secuencia adenoma/carcinoma, por lo tanto, la detección y extracción de pólipos adenomatosos previene la evolución natural hacia el CCR
- Se estima que el 70 a 80% se encuentran en recto, sigmoides y colon descendente, aunque se considera que la medida de screening ideal es la videocolonoscopía (VCC) completa (hasta ciego)

Clasificación de las lesiones polipoides del colon y recto

Todas las lesiones polipoides están incluidas dentro de la clasificación de Paris para neoplasias tempranas de la mucosa gastrointestinal.



A su vez, los pólipos de la mucosa colorrectal se pueden subclasificar según:

Características morfológicas

- Pediculados
- Subpediculados
- Sésiles

- Muchos autores incluyen las “lesiones planas o no polipoides” dentro de esta clasificación (ver capítulo correspondiente)

- Los pólipos pediculados se encuentran con mayor frecuencia en colon sigmoides y descendente
- Los pólipos sésiles pueden encontrarse en cualquier sector del recto y marco colónico
- La diferenciación morfológica tiene implicancia en la estrategia de polipectomía, pero no en el pronóstico

Características Histológicas

- No adenomatosos (la mayoría sin potencial neoplásico)
- Adenomatosos (con potencial neoplásico)
- Pólipos serratos (con potencial neoplásico)

Pólipos no adenomatosos

- Inflamatorios
- Linfoides
- Hamartomatosos
- Juveniles

- Más frecuentes en pacientes jóvenes
- Los pólipos hiperplásicos son los más frecuentes. Pueden encontrarse en cualquier localización, aunque son más frecuentes en recto. Generalmente miden menos de 10 mm y en consecuencia son asintomáticos
- Los pólipos hamartomatosos son infrecuentes y se encuentran en pacientes con síndromes de poliposis familiar (síndrome de Peutz-Jeghers). Cuando tienen componente adenomatoso, éste tiene potencial de transformación neoplásica, motivo por el cual todos deben ser extirpados. Generalmente son pólipos múltiples y su tamaño es variable (de 1 a 6 cm), pudiendo hallárselos en cualquier localización del tubo digestivo

Pólipos adenomatosos

- Adenomas tubulares (70 – 85%)
- Adenomas tubulovelloso (10 – 20%)
- Adenomas vellosos (5%)

- Todos los pólipos adenomatosos tienen potencial neoplásico
- Los pólipos adenomatosos > 1 cm y aquellos con predominancia de componente velloso tienen > riesgo de displasia y, en consecuencia, de transformación maligna (adenocarcinoma)

Pólipos con mayor potencial de transformación maligna o pólipos de riesgo

- Mayores de 1 cm
- Mayor componente velloso
- Displasia de alto grado (DAG)

Lesiones aserradas o pólipos serratos (PS)

Definición:

- Lesiones protruidas de la mucosa colónica y/o rectal, las cuales en su semiología endoscópica pueden simular lesiones no neoplásicas, pero al examen histológico presentan características particulares que condicionan riesgo de displasia y CCR

Epidemiología

- Se estima que representan entre el 2 y 9% de los pólipos colorrectales
- El 20% de las colonoscopías de screening presentan PS en colon proximal
- Se propone su detección como estrategia para disminuir la mortalidad asociada a CCR proximal

Clasificación de las lesiones aserradas (OMS)	
Tipo	Subtipo
Pólipo hiperplásico (PH)	Microvesicular Rico en células caliciformes Pobre en mucina
Adenoma/Pólipo serrato sésil (SSA/P)	Con displasia citológica Sin displasia citológica
Adenoma serrato tradicional (TSA)	

Descripción anatomopatológica:

- Presentan como característica distintiva un incremento de las “indentaduras” en la mitad basal de las criptas, con dilatación y crecimiento horizontal de las mismas. Pudiendo tener displasia de bajo o alto grado (elongación y pseudoestratificación nuclear, mitosis y nucléolos prominentes)
- Una sola cripta distorsionada arquitecturalmente, dilatada o ramificada horizontalmente es suficiente para el diagnóstico de SSA/P

Carcinogenesis:

- Los pólipos hiperplásicos microvesiculares localizados en el colon derecho podrían ser precursores de SSA/P
- Los SSA/P con cualquier grado de displasia citológica debe ser considerado como adenoma avanzado o pólipo de riesgo
- Las alteraciones moleculares implicadas: mutación del oncogen BRAF, hipermetilación, inestabilidad microsatelital
- Hasta un 35% de los CCR podrían provenir del camino serrato, diferente a la secuencia adenoma-carcinoma clásica

Características de los pólipos serratos					
	Forma	Tamaño	Prevalencia	Ubicación	Pre-malignos
PH	Plano, sésil	Por lo general <5 mm	Muy común	Colon izquierdo	Si (en colon proximal)
SSA/P	Plano, sésil	Mayores que los PH	Comunes	Colon derecho	Si
TSA	Sésil, pediculado	Mayores que los PH	Raros	Colon izquierdo	Si

Características endoscópicas:

- La mayoría de las lesiones aserradas >10 mm son SSA/P
- No es posible diferenciar endoscópicamente un PH de un SSA/P ya que las diferencias son histológicas (alteraciones en base de las criptas en SSA/P)
- Hallazgos endoscópicos:
 - Capa de moco que los recubre (64%)
 - Bordes delimitados por detritus o burbujas (52%)
 - Alteración del contorno de un pliegue (37%)
 - Alteración del patrón vascular (32%)
- Características especiales:
 - Presentan menor índice de sangrado post resección que los adenomas convencionales
 - Presentan menor adhesión a la capa submucosa subyacente que los adenomas convencionales
 - La inyección submucosa dificulta su resección.
- NOVEL Pit Pattern: la presencia del Pit Pattern II-0 es un distintivo del estadio premaligno de los cánceres con inestabilidad microsatelital y fenotipo hipermetilador (E97.3% S65.5%). La inmersión bajo agua permite definir mejor las áreas con Pit Pattern II-0.
- El índice de detección actualmente recomendado para lesiones serratas del colon proximal es 5%

Diagnóstico

La mayoría de los casos son asintomáticos. El diagnóstico de las lesiones se realiza mediante VCC.

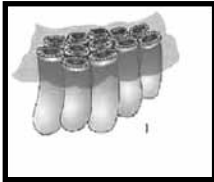
Algunas estrategias para aumentar su tasa de detección son:

- Preparación colónica
- Cromoendoscopia
- VCC de alta resolución (>410.000 pixels)
- Alta Resolución + Magnificación (410.000 pixels + Zoom 60-100x)
- Narrow Band Imaging (NBI) – FICE – I Scan
- Endomicroscopia Confocal

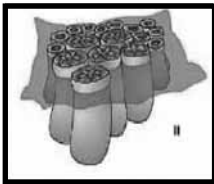
Cromoendoscopia

Técnica en la cual un colorante tisular es aplicado a la mucosa gastrointestinal, para realzar, delimitar o evidenciar patrones endoscópicos específicos. Es una técnica simple, accesible, barata y contribuye a la caracterización de las lesiones polipoides. En colon y recto se utiliza Índigo Carmín. A continuación se describe la Clasificación de Kudo (según Pit Pattern).

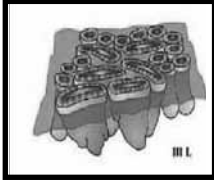
Pit Pattern I



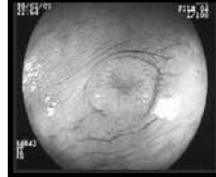
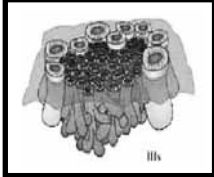
Pit Pattern II



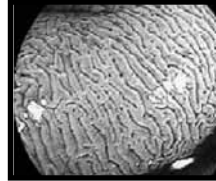
Pit Pattern III - L



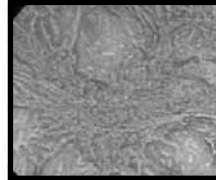
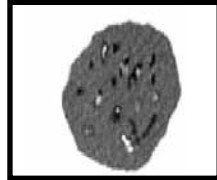
Pit Pattern III - S



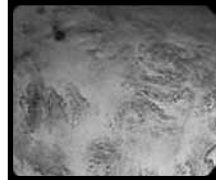
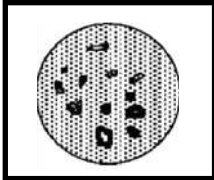
Pit Pattern IV



Pit Pattern V



Pit Pattern VI



**Hiperplásico ó
Inflamatorio**

**Adenomas
con DBG ó DAG**

**Neoplásico
No Invasor**

**Neoplásico
Invasor**

Probabilidad de adenoma o carcinoma según patrón glandular (Kudo)

Tipo	Hiperplásicos (%)	Adenomas (%)	Carcinoma (%)
I	90	10	---
II	70	30	---
IIIL	---	93	7
IIIs	---	85	15
IV	---	75	25
V	---	40	60

Manejo general**A) Detección en screening**

1. Evaluar si la VCC fue completa

Si la VCC fue incompleta se debe repetir con intubación cecal

2. Valorar la limpieza colonica

3. Resección de pólipos (remitirse a capítulo correspondiente)

- Es recomendación de nuestro Servicio la resección completa de pólipos y no la biopsia diagnóstica
- Colon proximal: todos los pólipos independientemente de su tamaño
- Colon descendente, sigmoide y recto: se resecan todos los pólipos, excepto aquellos que presentan aspecto hiperplásico <5 mm

B) Vigilancia

1. En los casos de pólipos >1 cm con resultado histopatológico con DAG y margen de seguridad <2 mm se debe realizar control en 3 meses
2. Para vigilancia de pólipos adenomatosos remitirse a capítulo de CCR
3. Para los casos de polipos serratos no existe fuerte evidencia científica para establecer un intervalo de seguimiento, en nuestro servicio seguimos los siguientes lineamientos:

Recomendación de vigilancia luego de resección de pólipos serratos

Colonoscopia de base	Intervalo de seguimiento (años)
Polipo hiperplásico típico	10
Pólipos hiperplásicos (<10 mm) en recto o sigma	5
SSA/P <10 mm, sin displasia, <3 lesiones	5
SSA/P >10 mm, ≥3 lesiones	3
SSA/P con displasia	3
TSA	3

Bibliografía

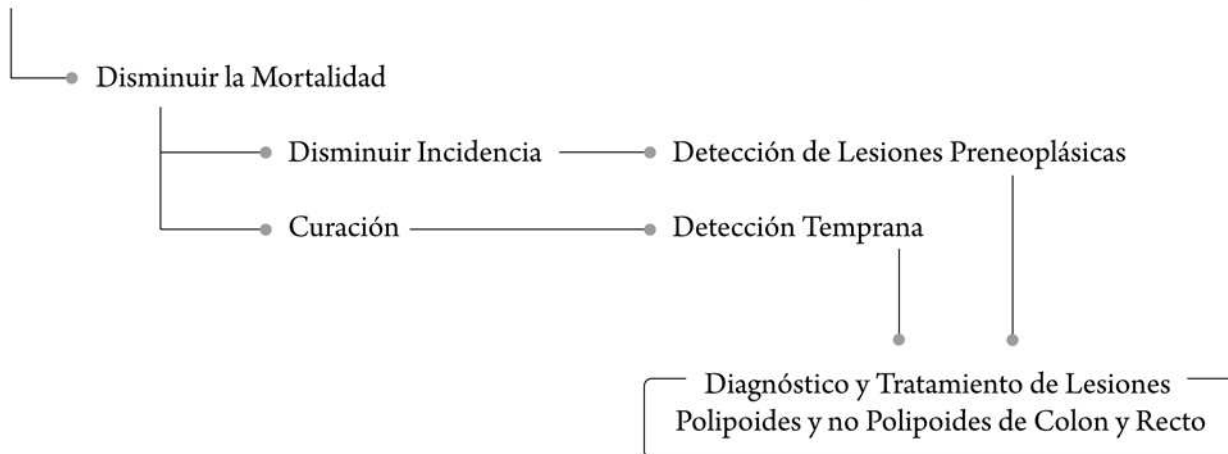
1. Monkemüller K, Neumann H, Fry LC, et al. Principles and Tecnics of Colon Polypectomy. *Interventional and Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy*. K. Monkemüller, Wilcox C.M. and M. Muñoz Navas. *Frontier of Gastrointestinal Reserch* 2010. Page 254-268.
2. Alonso Aguirre PA y Vazquez-Iglesias J.L. Polipectomía. *Endoscopia Digestiva Diagnóstica y Terapéutica*. J. L. Vazquez-Iglesias. Editorial Panamericana 2008. Capitulo 24: Paginas 301 a 319.
3. Fyock CJ, Draganov PV. Colonoscopic polypectomy and associated techniques. *World J Gastroenterol* 2010 August 7; 16(29): 3630-3637
4. Kudo, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorrectal mucosa. *Gastrointestinal Endoscopy*. Vol 68, No. 4 : 2008
5. Jass J. Colorrectal cancer: a multipathway disease. *Crit Rev Oncog* 2006;12:273-87
6. BrownSR, BarazaW, HurlstoneP. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct17: CD00643.
7. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37:570-8.
8. Rubio C, Jaramillo E. Classification of Colorrectal Polyps: Guidelines for the Endoscopist. *Endoscopy* 2002; 34(3): 226-236.
9. Lieberman, DA, Rex DK, Winawer SJ, et al.Guidelines for Colonoscopy Surveillance after Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012
10. Rex DK. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 19 June 2012; doi: 10.1038/ajg.2012.161
11. Kimura T. A Novel Pit Pattern Identifies the Precursor of Colorectal Cancer Derived From Sessile Serrated Adenoma. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:460-469.
12. Huang CS. The Clinical Significance of Serrated Polyps. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:229-240.
13. Noffsinger AE. Serrated Polyps and Colorectal Cancer: New Pathway to Malignancy. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2009. 4:343-64
14. Freeman HJ. Heterogeneity of colorectal adenomas, the serrated adenoma, and implications for screening and surveillance. *World J Gastroenterol* 2008 June 14; 14(22): 3461-3463.
15. Goldstein NS. Serrated Pathway and APC (Conventional)-Type Colorectal Polyps. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:146-153.
16. Rondagh EJ. Endoscopic red flags for the detection of high-risk serrated polyps: an observational study. *Endoscopy* 2011; 43: 1052-1058.

LESIONES PLANAS O NO POLIPOIDES DE COLON Y RECTO

Autores: Roberto Barros, Esteves Sebastián

Introducción – Generalidades

¿Cuál es el objetivo en la actualidad con respecto al Cáncer Colorrectal?



- Las lesiones preneoplásicas y el cáncer colorrectal (CCR) temprano se encuentran en las lesiones polipoides y no polipoides de colon y recto. En consecuencia su diagnóstico y tratamiento constituyen la estrategia ideal para disminuir la incidencia y mortalidad por CCR.
- Entendemos por **lesiones no polipoides** aquellas que pueden crecer en la superficie mucosa como planas, levemente elevadas o levemente deprimidas.
- Su diagnóstico es menos frecuente que las **lesiones polipoides**, y son más difíciles de visualizar mediante endoscopia.
- Se estima que en 1 a 5% de las colonoscopías de screening pueden encontrarse **lesiones no polipoides** mayores de 20 mm.

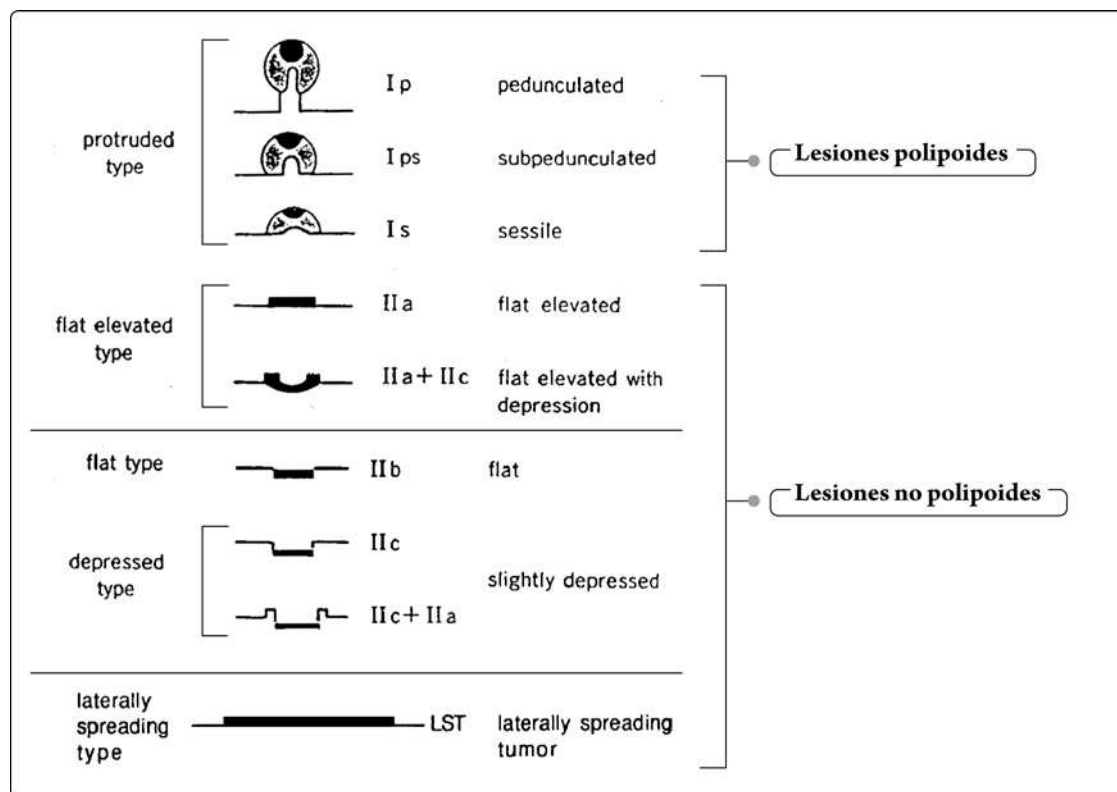
Clasificación de lesiones no polipoides de colon y recto

Se reconocen cuatro subtipos:

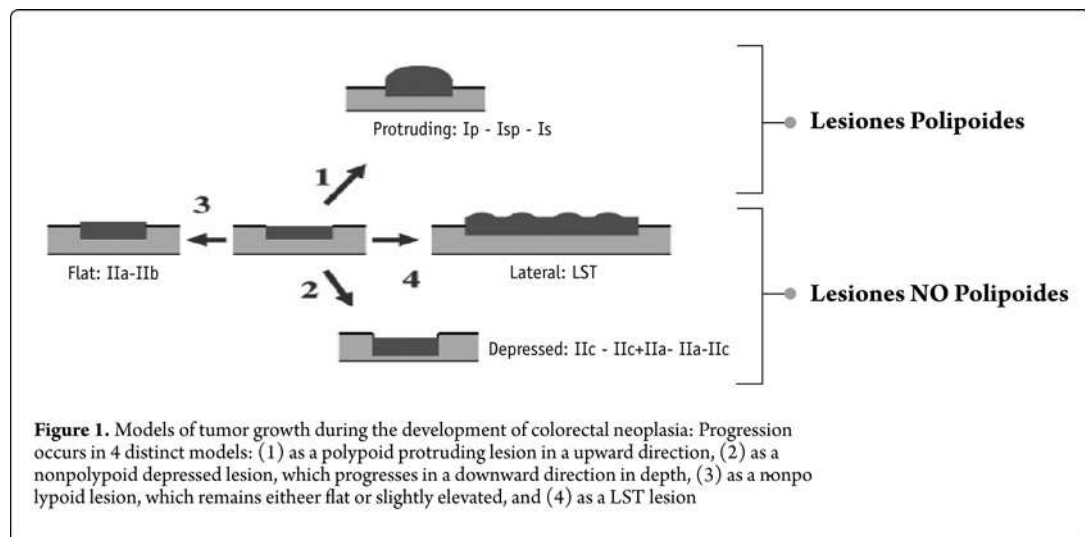
Plano – Elevada (0-IIa)	+ Frecuente	
Plano – Plana (0-IIb)	– Frecuente	
Plano – Deprimida (0-IIc)	+ Invasiva	
Lesión de Crecimiento Lateral (LST) • Granulares (homogéneo y no homogéneo) • No Granulares (elevado y pseudodeprimido)		

Para su diferenciación, se considera que las **lesiones polipoides** (Ip – Isp – Is) son las que se **elevan más de 2.5 mm** de la superficie mucosa. Las **lesiones planas y levemente elevadas** (IIa – IIb – LST) **protruyen menos de 2.5 mm** en la superficie de la mucosa, en tanto que las **lesiones levemente deprimidas** (IIc) se **profundizan menos de 2.5 mm** con respecto a la superficie de la mucosa.

Clasificación de Paris para lesiones tempranas (tipo 0) del tubo digestivo



Modelo de crecimiento del CCR



Kudo, et al. *Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. GIE Vol 68, No. 4: 2008*

Características de las lesiones planas o no polipoideas

- Varios estudios sugieren que las lesiones planas y deprimidas de colon y recto tienen un comportamiento diferente a las lesiones polipoideas, albergando más frecuentemente displasia de alto grado o cáncer invasor.
- Representan cerca del 25% del total de las neoplasias colorrectales.
- La localización más frecuente es el colon derecho.

- LST se denomina a toda lesión de crecimiento lateral > a 10 mm en extensión, las > a 20 mm son consideradas de gran tamaño. Se clasifican en LST granular (homogéneo / no homogéneo) y en LST no granular (elevado / pseudodeprimido), siendo estos últimos los que presentan mayor prevalencia de invasión submucosa.

Subtipos de LST: Clasificación morfológica y su correlación con la Clasificación Paris-Japonesa

LST granular homogéneo		0-IIa
LST granular no homogéneo		0-IIa + 0-Is
LST no granular elevado		0-IIa
LST no granular pseudodeprimido		0-IIc + 0-IIa

Adaptado de Kudo, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. GIE Vol 68, No. 4:2008

- Un estudio reciente, comparó la prevalencia y el potencial premaligno de las lesiones no polipoides entre los diferentes sexos y demostró que si bien las mujeres tienen menos lesiones preneoplásicas de colon en general, en ellas las lesiones planas poseen un mayor porcentaje de histología avanzada.
- La gran mayoría de las lesiones serratas de colon y recto tienen la apariencia endoscópica de lesiones planas.

Diagnóstico

- El diagnóstico de las **lesiones no polipoides**, se realiza mediante endoscopia digestiva (videocolonoscopia VCC).
- La identificación y diagnóstico endoscópico de este tipo de lesiones es más dificultosa que para las lesiones polipoides. En los últimos años se han desarrollado múltiples avances para el estudio y caracterización de las lesiones colónicas. La endoscopia con magnificación, cromoendoscopia con colorantes vitales y digital son herramientas que han aumentado el rédito de la colonoscopia. Para ver la descripción de los mismos sugerimos remitirse al capítulo anterior.

Conducta

Una vez diagnosticada la lesión...

Evaluar si la colonoscopia fue completa

- Colonoscopia incompleta, repetir VCC a ciego

Caracterización de la lesión encontrada

- Inclusión dentro de la clasificación de Paris
- Pit Pattern +/- Patrón Vascular (NBI)
- Determinación del tamaño (> ó < de 30 mm)

Determinación de probabilidad de resección endoscópica

Luego del diagnóstico y de una correcta semiología endoscópica, debemos determinar si la lesión evaluada es pasible de ser resecada por vía endoscópica o si requiere de resolución quirúrgica. En primer lugar debemos excluir que no existan contraindicaciones absolutas para la resección endoscópica. En la actualidad se han reducido marcadamente las contraindicaciones de polipectomía y/o resección de lesiones rectocolónicas por vía endoscópica:

- Lesiones extensas de ciego, que ocupan más de 1/3 de la circunferencia del mismo
- Lesión que se extiende por toda una haustra, afectando a ambos pliegues interhaustrales
- Lesiones que comprometen e invaden el orificio apendicular y/o el orificio de la válvula ileocecal

Una vez excluidas estas circunstancias deben valorarse las características endoscópicas y **predecir la posibilidad de invasión de la submucosa**.

Los predictores de invasión de la submucosa son:

- a. Lesiones > de 30 mm
- b. Pit Pattern V – Patron Vascular Tipo C
- c. Lesiones plano-deprimidas (Tipo 0-IIc) y excavadas (Tipo 0-III)
- d. Lesiones tipo LST No Granulares
- e. Ante una semiología endoscópica dudosa, en caso de estar disponible, puede utilizarse ecoendoscopia radial con minisonda de alta frecuencia. No disponer de un examen ultrasonográfico no excluye la posibilidad de tratamiento endoscópico
- f. “Signo del Lifting” → Se trata de inyección de la submucosa con solución fisiológica y evaluación del comportamiento de la lesión. Si la lesión se eleva se considera “**lifting (+)**” sinónimo de **no invasión de la submucosa**. Cuando la lesión no se eleva se considera “**lifting (-)**” y es predictor de **invasión de la submucosa**



Lifting (+)

Si la lesión no presenta contraindicaciones absolutas y al operador le impresiona que no presenta invasión profunda de la submucosa, puede intentarse la resección por vía endoscópica.

Tratamiento endoscópico de las lesiones no polipoides de colon y recto

- La resección de lesiones planas o no polipoides es, en general, más compleja y conlleva más riesgos que la polipectomía convencional
- Cuando no existen contraindicaciones para la resección endoscópica, y la semiología endoscópica infiere que no existe compromiso de la submucosa media o profunda, puede intentarse la resección
- Las técnicas de resección disponibles son: Resección Mucosa Endoscópica (RME) y Disección Submucosa Endoscópica (DSE). Estas técnicas son útiles cuando las lesiones invaden hasta la submucosa superficial (SM1)

¿Qué técnica utilizar? RME vs. DSE

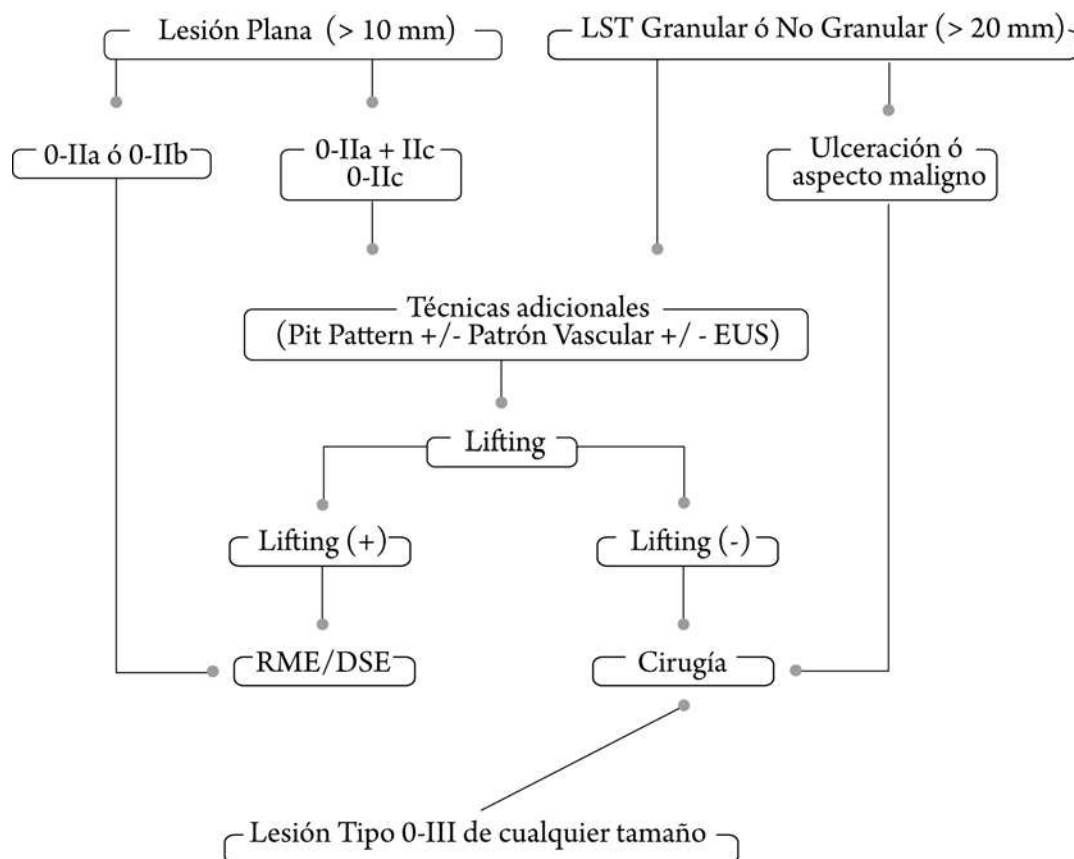
- Los condicionantes para definir una conducta intervencionista son: habilidad y experiencia del operador, y la disponibilidad de materiales adecuados para resección y tratamiento de eventuales complicaciones. El operador no debe utilizar técnicas con las cuales no esté familiarizado
- Cuando las dos técnicas están disponibles por igual (en términos de experiencia del operador y recursos) se recomienda el siguiente enfoque:

Lesión tipo 0-IIa; 0-IIb; LST Granular

- < 20 mm → RME en bloque
- entre 20 y 30 mm → DSE en bloque ó RME en Piecemeal
- > 30 mm → DSE en Bloque ó RME en Piecemeal

Lesión tipo 0-IIc; LST No Granular

- < 20 mm → DSE en Bloque
- > 20 mm → Cirugía

Algoritmo de tratamiento de lesiones no polipoides de colon y recto**Vigilancia**

La vigilancia o seguimiento de este tipo de lesiones depende de las características de la lesión resecada y del exámen histopatológico. Deben tenerse en cuenta los “Criterios de resección endoscópica curativa para el CCR Temprano”, que se describen a continuación:

- Márgenes de resección negativos
- Tipo histopatológico bien diferenciado
- Profundidad de invasión de la submucosa < a 1,000 micras
- Ausencia de compromiso de vasos linfáticos y sanguíneos

En caso de cumplir con los criterios descritos, el seguimiento es el mismo que el que se le realiza a las lesiones polipoides de colon y recto (ver capítulo anterior: Conducta – Seguimiento). Si no cumple con estos criterios o el endoscopista no quedó lo suficientemente satisfecho con los detalles técnicos de la terapéutica debe controlarse al primer, tercer y sexto mes. Luego anualmente, hasta entrar en seguimiento habitual.

Recurrencia

La recidiva se define como el crecimiento de tejido adenomatoso en el sitio de una mucosectomía previa, que se consideró completa; a partir del tercer mes de seguimiento. Hay estudios que avalan la correlación entre lesiones recurrentes con el tamaño y la histología; así como también con el tipo macroscópico de la lesión primaria o el método de resección. La recidiva usualmente puede ser resecada de manera exitosa mediante RME más eventual uso de argón plasma. En caso de que cambien las características endoscópicas y que éstas sugieran invasión de la submucosa el paciente puede requerir tratamiento quirúrgico definitivo.

Bibliografía

1. Yamamoto. *Interventional and Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy*. K. Mönkemüller , Wilcox C.M. and M. Muñoz Navas. *Frontier of Gastrointestinal Reserch* 2010. Page 269-295.
2. Aguirre AP. A. , Vazquez-Iglesias J.L. *Resección Mucosa Endoscópica y Disección Mucosa Endoscópica*. *Endoscopia Digestiva Diagnóstica y Terapéutica*. J. L. Vazquez-Iglesias. Editorial Panamericana 2008. Capítulo 24: Páginas 341 a 352.
3. Kudo, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointestinal Endoscopy*. Vol 68, No. 4 : 2008
4. Jass J. Colorectal cancer: a multipathway disease. *Crit Rev Oncog* 2006;12:273-87
5. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37:S70-8.
6. ASGE Technology Committee, Kantsevoy SV, Adler DG et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 11–18
7. Saito Y, et al. Endoscopic submucosal dissection resulted in higher en-bloc resection rates and reduced lower recurrence for LSTS $\geq$ 20mm compared to conventional EMR. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB273
8. Cao Y, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009; 41: 751–757.
9. Matsuda T, et al. prevalence and clinicopathological features of nonpolypoid colorectal neoplasms: should we pay more attention to identifying flat and depressed lesions? *Digestive Endoscopy* (2010) 22(Suppl. 1), S57–S62.
10. Marco Bustamante-Balen et al. Prevalence of Nonpolypoid Colorectal Neoplasms in Symptomatic Patients Scheduled For Colonoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:280–285.
11. Ross AS and Waxman I. Flat and Depressed Neoplasms of the Colon in western populations. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:172–180.
12. Soetikno R, et al. Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms. *Gastroenterology* 2006;130:S66 –S76
13. Eveline J. A. Rondagh et al. Nonpolypoid colorectal neoplasms: Gender differences in prevalence and malignant potential. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012; 47: 80 – 88

CÁNCER COLORRECTAL

Autores: Luis Schmunck, Valeria González

Epidemiología

- El cáncer colorrectal (CCR) ocupa en el mundo el tercer lugar en incidencia detrás del cáncer de pulmón y mama, y el cuarto lugar en mortalidad
- Dentro de Latinoamérica, Argentina se ubica dentro de los países con tasas de incidencia altas (20.4/100.000), compartiendo el quinto lugar con Puerto Rico, y ocupa en nuestro país el segundo lugar dentro de las causas de muerte por cáncer
- Afecta tanto a hombres como a mujeres por igual
- Tiene una lesión preneoplásica definida, el **adenoma**, que puede detectarse y tratarse efectivamente
- 80 % de los CCR son esporádicos; 10 % familiares, 5-10 % son hereditarios (Poliposis Adenomatosa Familiar, Síndrome de Lynch)
- 90 % se presenta en mayores de 50 años y el pico de incidencia máxima es entre los 65 y 75 años.
- Solo 1/3 de los casos son detectados en estadios tempranos (80 a 90 % de estos son curados), siendo avanzados el 60% aproximadamente, al momento del diagnóstico

Factores de riesgo

- Ambientales
- Pólipos adenomatosos
- Genéticos (PAF, Lynch, CCR Familiar)
- EII

1 - Ambientales

Aumentan la incidencia	Disminuyen la incidencia
• Alto consumo de carnes rojas • Alto consumo de grasa saturadas • Dieta hipercalórica • Obesidad • Sedentarismo • Tabaquismo • Exceso de alcohol (Ca. de recto)	• Consumo de vitaminas y antioxidantes • Consumo de frutas y vegetales • Uso regular de AINES • Dieta rica en calcio

2 - Pólipos colorrectales

- 60 a 80 % de los CCR se originan de pólipos adenomatosos
- Para determinar el riesgo de malignización se evalúan las siguientes características:
 - Histología (**velloso**, tubulovellosos, tubular)
 - Morfología (**sesil** o pediculado)
 - Tamaño (**> 1 cm**; < 1 cm)
 - Número (**múltiples**, únicos)
 - Grado de displasia (**alto grado**; bajo grado)

3 - Factores genéticos

- PAF
- CCR Hereditario No Asociado a Poliposis (Síndrome de Lynch)
- CCR Familiar

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

- Enfermedad de herencia autosómica dominante (penetrancia del 90 %), que representa alrededor del 1 % de los CCR.
- Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos en todo el tracto GI, con predominio en el colon (más de 100).
- 100 % evolucionan a carcinoma invasor en un período de 10-15 años desde el inicio de la PAF.
- Presenta manifestaciones extracolónicas: ampuloma, cáncer de tiroides, cáncer gástrico, meduloblastoma, osteomas.
- Existe una **variante atenuada de PAF**: se caracteriza por presentar menos de 100 pólipos, aparecer 10 años más tarde que lo habitual, siendo los pólipos en general, proximales al ángulo esplénico.

CCR Hereditario No Asociado a Poliposis (HPNNC - Síndrome de Lynch)

- Trastorno hereditario autosómico dominante (80 % de penetrancia), caracterizado por mutaciones germinales en los genes de reparación de ADN y CCR sin poliposis.
- Representa un 3 - 4 % de los CCR.
- Mayor frecuencia de cáncer de colon derecho en jóvenes (media 43 años).
- 90% de los CCR causados por HPNNC muestran inestabilidad microsatelital (MSI).
- Puede estar asociado a tumores extracolónicos: endometrio, ovario, estómago, duodeno, vía biliar, páncreas, tracto urinario.

CCR Familiar

- En un 20-30 % de los casos existe predisposición hereditaria sin pertenecer a un síndrome conocido.
- Las personas con un familiar de 1º grado con CCR tienen un riesgo de 2 - 8 veces mayor que la población general para desarrollar CCR.

4 - Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Tanto en la Colitis Ulcerosa (CU) como en la Enfermedad de Crohn (EC) el riesgo de tener CCR está aumentado y el mismo depende de varios factores como la extensión de la enfermedad, el tiempo de evolución (a partir de 8 años en pancolitis y 12 años en colitis distal y EC), la asociación con colangitis esclerosante primaria, la severidad de la inflamación.

Historia Natural

Secuencia adenoma-carcinoma

- > 95% CCR son adenocarcinomas, la mayoría (80 - 90%) precedidos por lesiones preneoplásicas "pólipos adenomatosos o adenomas".
- La presencia de adenomas es rara antes de los 40 años, excepto en personas con síndromes genéticos.
- Progresión "adenoma - carcinoma" se desarrolla lentamente, se estima de 10 a 15 años para adenomas menores de 1 cm.
- Aproximadamente, en adenomas menores de 1 cm, 1 de 20 progresa a CCR; pólipos de 1 cm 10% progresa a cáncer.
- Pólipos adenomatosos menores de 1 cm tienen una incidencia de carcinoma menor al 1% mientras que los mayores a 2 cm se asocian con una incidencia de 50% a cáncer.
- La mayoría de los CCR se producen a través de esta vía (secuencia adenoma - carcinoma), existe otra vía alternativa a través de los pólipos serratos, mucho más corta que requiere seguimiento más estricto.

Alteraciones genéticas en la carcinogénesis

Existen por lo menos 3 vías de eventos moleculares:

1. Alrededor del 85% de los CCR esporádicos se producen por la vía de la **inestabilidad cromosómica (ICR)**, esto es característico de la PAF aunque puede observarse en CCR esporádicos.
 - La IRC (vía gen APC) resulta en activación de oncogenes o disminución de la activación de genes supresores.
 - El más importante de los oncogenes involucrados en el CCR esporádico es el RAS (3 variantes: H-ras, K-ras, N-ras).
 - Las mutaciones de las distintas variantes del RAS pueden transformar células normales, aunque el K-ras es el que más muta en humanos.
 - Mutaciones del K-ras: 50% CCR esporádico y 50% en adenomas de colon mayores a 1 cm.
 - La mutación del RAS, tiene implicancias terapéuticas ya que su presencia predice falta de respuesta a agentes quimioterápicos biológicos.
 - El p53 en el cromosoma 17p es el gen más comúnmente mutado en el CCR humano (75%), rara vez se observa en

adenomas lo que sugiere un evento tardío.

- Mutación p53 tiene importancia clínica y pronóstica, ya que los que la presentan tienen respuestas más desfavorables al tratamiento y por ende una menor sobrevida.

2. Segunda vía (15% CCR esporádicos): **mutación de genes reparadores** de los errores de replicación del ADN (MMR), implicada en el Síndrome de Lynch.

- Elemento clave: disfunción de los genes de reparación de ADN, esto resulta en mutaciones de genes reparadores, los más frecuentes MLH1 o MSH2, menos frecuente MSH6 y PMS2.
- Las células acumulan errores, esto se conoce como secuencias cortas anómalas que se repiten de decenas a cientos de veces de modo estable. Estas secuencias se denominan Microsatélites.
- La alteración de estas secuencias de bases se denomina Inestabilidad **Microsatelital (IMS)**, presente en la mayoría de los pacientes con Lynch y hasta en un 15% de los CCR esporádicos.
- Secuencia adenoma - carcinoma es más rápida cuando hay IMS.

3. Tercera vía: relacionada a alteraciones epigenéticas como hipo o Hipermetilación del ADN que puede alterar la expresión de ciertos genes.

- **Hipermetilación del ADN:** implicada en la secuencia adenoma serrato - CCR.
- La activación de mutaciones en el gen BRAF ocurren casi exclusivamente en CCR con IMS e hipermetilación que no son portadores de mutaciones en K-ras.
- Mutaciones del BRAF se ve en fumadores con CCR esporádicos.
- CCR esporádico con alto grado de IMS y alta incidencia de mutaciones de BRAF comprenden un subgrupo diferente, es la vía de desarrollo de los pólipos serratos.

Presentación Clínica

- Asintomático +/- TSOMF (+)
- Colon derecho: anemia, dolor abdominal, masa palpable
- Colon izquierdo: dolor abdominal, obstrucción, cambio de hábito, hemorragia digestiva baja
- Recto: sangre, moco, pus, cambio en el calibre de las heces, tenesmo, dolor tardío post - defecatorio
- Abdomen agudo perforativo/ obstructivo

Métodos de estudio

Para diagnóstico

- Examen físico - tacto rectal.
- Colonoscopia/ RSC.
- Colon por enema en caso de colonoscopia incompleta.
- Colonoscopia virtual.

Para estadificación

- TAC de tóacoabdominopelviana con contraste oral y EV
- Marcadores tumorales CEA (utilidad pronóstica y para seguimiento)
- En el caso de cáncer de recto: RMN de pelvis de alta resolución o ecografía endorectal con transductor de 360° o ecoendoscopia. La seguridad global para estadificar el T es del 76% con RMN y 82% con ecografía endorectal. Para estimar el N, la seguridad es del 69% vs 73%

CEA

- Proteína que se encuentra normalmente en bajas concentraciones en el intestino embrionario y células humanas adultas
- Más del 90% de CCR producen CEA
- No es útil para screening debido a su baja sensibilidad en estadios tempranos
- Se debe utilizar en el:

Prequirúrgico: Como factor pronóstico. Concentraciones elevadas indican mayor probabilidad que el cáncer sea extenso y recurrencia luego de la cirugía.

Postquirúrgico: Para seguimiento. La ausencia de su normalización luego de la cirugía sugiere **resección incompleta**. Un aumento sostenido y progresivo luego de la normalización postquirúrgica sugiere **recurrencia**.

Anatomía Patológica

- La variedad histológica más frecuente es el adenocarcinoma
- El riesgo de metástasis ocurre cuando el tumor invade la muscular de la mucosa (adenocarcinoma invasor)

Grados histopatológicos

- Bajo Grado: > 50 % de formación de glándulas
- Alto Grado: < 50 % de formación de glándulas

Márgenes quirúrgicos

- Son tres: proximal, distal y radial
- El más importante a precisar es el **radial**, que es la distancia entre el punto de máxima invasión neoplásica y el tejido adventicial (serosa)
- Riesgo de recurrencia según margen radial: > 2mm: 6 %; 1-2 mm: 16 %; < 1 mm: 38 %

Radicalidad de la resección

- **Rx**: tumor residual no puede determinarse
- **R0**: Resección completa del tumor con márgenes macro y microscópicos negativos
- **R1**: resección incompleta con margen comprometido microscópicamente
- **R2**: resección incompleta del tumor, con residuo macroscópico no resecado

Protocolo de Anatomía Patológica

Los CCR son estadificados luego de la exploración Quirúrgica del abdomen y el examen patológico de la muestra.

Los criterios que deberían ser incluidos en el reporte de la evaluación patológica incluyen:

- Profundidad de penetración y extensión a estructuras adyacentes (**T**)
- Nº ganglios (GL) evaluados y Nº GL positivos (**N**)
- Valoración de la presencia de MTS a distancia (**M**)
- Estado proximal, distal y peritoneal de los márgenes
- Tipo histológico (adenocarcinoma; etc)
- Grado de diferenciación
- Invasión vascular

Se recomienda que al menos 12 ganglios sean removidos en la cirugía para asegurarse una adecuada estadificación.

Factores Pronósticos

El estadio (**TNM**) constituye el mejor indicador pronóstico del CCR.

El número de ganglios positivos es el factor individual más importante.

En Ca de Recto, el margen radial es el principal factor pronóstico de recidiva local.

Tratamiento

Con intención curativa

- Cirugía
- Radioterapia/ Quimioterapia (adyuvante, neoadyuvante)
- Endoscopia: Polipectomía, mucosectomía y disección submucosa endoscópica (Cáncer temprano con invasión hasta la capa superficial de la submucosa SM1)

Con intención paliativa

- Obstrucción: Cirugía, colocación de stent vía endoscópica o radioscópica; radioterapia (recto)
- Prolongación de sobrevida: quimioterapia

Tratamiento del Cáncer de Colon

Cirugía

La cirugía con intención curativa deberá tener márgenes (proximal y distal) libres de enfermedad, de al menos 5 cm, y margen radial negativo.

En estadios I y II (salvo factores de mal pronóstico) constituye el único tratamiento.

• **Tipos de cirugía según localización del tumor:**

- **Ciego, colon derecho y mitad derecha de colon transversal:** hemicolectomía derecha
- **Mitad izquierda de colon transversal y ángulo esplénico:** hemicolectomía derecha ampliada o resección segmentaria
- **Colon descendente:** hemicolectomía izquierda
- **Colon sigmoide:** resección segmentaria o hemicolectomía izquierda
- **Tumores colónicos sincrónicos múltiples:** colectomía subtotal
- **Tumores obstructivos colorrectales:**
 - Colon derecho, transversal: hemicolectomía derecha estándar o ampliada (según el caso) más anastomosis primaria ileotransversal o ileostomía y fistula mucosa del colon según situación del paciente.
 - Colon izquierdo: operación de Hartmann.
- **Poliposis Familiar:** jóvenes con pocos pólipos en recto: colectomía total con ileorectoanastomosis y polipectomía de pólipos rectales con control endoscópico anual. Ante múltiples pólipos rectales: proctocolectomía con pouch ileoanal. Como concepto, la última cirugía es la de elección ante todo paciente con PAF.

Adyuvancia

Se denomina adyuvancia al tratamiento quimioterápico con intención curativa que tiene lugar luego de la resección quirúrgica del tumor libre de márgenes microscópicos (R0).

En Colon tiene las siguientes indicaciones:

Estadio III

Estadio II con factores de mal pronóstico:

- T4
- Obstrucción/ perforación como manifestación inicial
- Invasión vascular y linfática
- Número insuficiente de ganglios resecados (≤ 12 GL)
- Indiferenciado/pobrementemente dif.
- Factores moleculares (K-ras, MSI)
- Márgenes indeterminados

Estadio IV

Se tendrá en cuenta el performance status, período libre de enfermedad, quimioterapia previa, etc

- Ante metástasis hepáticas, si son resecables serán resecadas y luego se realizará quimioterapia.
- Si no son resecables y el performance status (PS) lo permite, se realizará quimioterapia y luego se reevaluará resecabilidad.

Esquemas

Duración recomendada: 6 meses, comenzando óptimamente dentro de las 6 semanas postcirugía.

El esquema más utilizado es el FOLFOX 4 que resulta de la combinación de 5-fluorouracilo + leucovorina y oxaliplatino. Otros esquemas son: Capecitabine (vo) como monodroga, 5FU/LV, o 5FU/LV + Irinotecan, según preferencia del oncólogo; y las terapéuticas biológicas, como Bevacizumab y Cetuximab (tumores K-ras nativo), reservadas para enfermedad metastásica.

Tratamiento del Cáncer de Recto

Cirugía

En tumores de recto proximal y medio, la cirugía con intención curativa deberá tener márgenes de resección proximal y distal, libres de enfermedad, de al menos 5 cm.

En tumores de recto inferior el margen de resección distal deberá ser de al menos 2 cm.

En tumores de recto medio e inferior, se recomienda una **escisión mesorrectal total**, ya que disminuye el riesgo de recidiva locorregional y prolonga la sobrevida. Esta técnica permite la escisión completa del recto junto al mesorrecto. (El mesorrecto es el tejido situado alrededor del recto que contiene estructuras vasculares y linfáticas).

En pacientes estadio T1 no candidatos para resección local se realizará **cirugía resectiva** y si el T es confirmado no necesitará adyuvancia.

En los pacientes con estadios II, III o localmente irresecables se realizará **neoadyuvancia** con radio-quimioterapia seguido de cirugía resectiva a las 6 a 8 semanas posteriores.

Neoadyuvancia

- Previo a la Cirugía
- Radioterapia combinada con quimioterapia con 5-FU + leucovorina
- Indicada en estadios II, III o localmente irresecables

Adyuvancia

- En estadios II y III luego de la cirugía
- Radio-Quimioterapia (5-FU+ LEUCOV) seguido de QT con 5-FU/LEU, o FOLFOX (+ oxaliplatino)

En estadios II y III se indica quimio-radioterapia seguido de quimioterapia.

Seguimiento

1. Interrogatorio
2. Examen físico con tacto rectal
3. Marcadores tumorales (CEA)

Se realizan con el siguiente intervalo:

- Primer año cada 3 meses
- Segundo año cada 4 meses
- Tercer y cuarto año cada 6 meses
- Posteriormente una vez por año

A esto se le agrega:

- TAC de tórax, abdomen y pelvis anual los 3 primeros años
- Colonoscopia al año, 3 años y a los 5 años si son normales

* Si por algún motivo no se realizó colonoscopia antes de la cirugía, ésta deberá realizarse a los 3 meses de la misma.

En caso de aumento de marcadores tumorales:

- Confirmar con nueva muestra
- Solicitar: TAC (tórax, abdomen, pelvis); colonoscopia, si no hay hallazgos se sugiere solicitar PET Scan y/o laparoscopia diagnóstica
- Si el resultado es negativo repetir secuencia en 3 meses

En caso de MTS evaluar:

- **Resecable:** cirugía + quimioterapia adyuvante + seguimiento
- **No Resecable:** performance status 0 – 2 quimioterapia para enfermedad avanzada, PS $\geq$ 3 solo tratamiento paliativo.

Resumen de Tratamiento

Cáncer de colon

- **Estadio 0:** mucosectomía o cirugía + seguimiento

- **Estadio I:** cirugía + seguimiento
- **Estadio II:** cirugía + seguimiento, el tratamiento adyuvante se evalúa según la presencia de indicadores de mal pronóstico
- **Estadio III:** cirugía + tratamiento adyuvante + seguimiento
- **Estadio IV:**
 1. **Metástasis Hepáticas o Pulmonares Resecables:**
 - Cirugía del Tumor primario y MTS + quimioterapia adyuvante + seguimiento
 - Quimioterapia neoadyuvante + cirugía de Tumor primario y MTS. + seguimiento
 2. **Metástasis Hepáticas o Pulmonares No Resecables:**
 - Quimioterapia neoadyuvante, posteriormente reestadificar:
 - **Resecable:** cirugía de T. primario y MTS + quimioterapia adyuvante + seguimiento
 - **No resecable:** evaluar Performance Status: 0-2 quimioterapia paliativa para enfermedad avanzada, PS ≥ 3 solo tratamiento Paliativo (prótesis, colostomía, ablación, etc.)
 3. **Metástasis Peritoneal o Intra Abdominal:**

Evaluar Performance Status: 0 - 2: Quimioterapia para enfermedad Avanzada, PS ≥ 3 solo tratamiento paliativo (colostomía, prótesis, ablación, etc.).

Cáncer de Recto

- **Estadio 0:** mucosectomía endoscópica.
- **Estadio I:** T1 resección transanal si cumple criterios, T2 o T 1 que no cumple criterios de resección transanal realizar resección quirúrgica por vía transabdominal + seguimiento.
- **Estadios II y III:**

T 3 o T 4 / N 0, N1, N2: el tratamiento de elección es quimioradioterapia preoperatoria seguida de resección quirúrgica + quimioterapia adyuvante + seguimiento. En pacientes T3, N 0 o aquellos que tienen alguna contraindicación para quimioradioterapia se puede indicar directamente la resección quirúrgica por vía transabdominal.

T 4 Irresecable: quimioradioterapia neoadyuvante seguido de reestadificación, si se vuelve resecable realizar cirugía + quimioterapia adyuvante + seguimiento, si continúa irresecable evaluar performance status: ≤ 2 quimioterapia para enfermedad avanzada + cuidados paliativos, PS ≥ 3 solo cuidados paliativos.

Quimioradioterapia preoperatoria: disminuye el tamaño del tumor, la invasión vascular, linfática y neural, y aumenta las posibilidades de preservar el esfínter anal.

Si no recibió radioterapia pre-quirúrgica, deberá recibirla posterior a la cirugía.

- **Estadio IV:**

Mts resecables:

 1. Cirugía de Tumor primario y MTS + quimioradioterapia + seguimiento
 2. Quimioradioterapia prequirúrgica + cirugía + quimioterapia adyuvante + seguimiento

Mts irresecables: performance status

1. ≤ 2 : quimioterapia para enfermedad avanzada + cuidados paliativos
2. ≥ 3 : solo tratamiento paliativo

SCREENING DE CCR

GRUPO DE RIESGO PROMEDIO (70 - 80%)	RECOMENDACIÓN		
	INICIO	OPCIONES(#)	INTERVALO
A: Toda la población de ≥ 50 años, asintomática y sin factores de riesgo.	50 años	1 - TSOMF	1 - Anual. Si es +: Estudio total del colon.
		2 - Ex Proctológico (Tacto rectal + RSC)	2 - C/ 5 años. Si es + Estudio total del colon.
B: CCR en un familiar de 2° o 3° Grado	50 años	3 - TSOMF + Ex Proctológico (Tacto rectal + RSC)	3-TSOMF Anual + RSC c/ 5 años. Si es +: Estudio total del colon.
C: CCR o pólipos adenomatosos en un familiar de 1er. Grado > 60 años o en dos de 2° grado	40 años	4 - Estudio total del colon: a) CEDC + tacto rectal o b) VCC + tacto rectal	4-: a) Cada 5 años b) Cada 10 años

(*) Estudio total del colon:

La colonoscopia hasta ciego es el método de elección

Si la colonoscopia no permite evaluar la totalidad del colon se realizará un colon por enema con doble contraste.

GRUPO DE RIESGO MODERADO (20 - 30%)	INICIO	RECOMENDACIÓN	INTERVALO
Antecedente personal de 1 ó 2 pólipos adenomatosos tubulares < 1 cm.	Desde la resección endoscópica completa	Colonoscopia	A los 5 años. (*) Si es normal a los 5 años incluir en Riesgo bajo.
Antecedente personal de adenoma > 1cm, componente vellosa > de 25% o displasia o 3 a 4 adenomas de cualquier tamaño (descartar PAF)	Desde la resección endoscópica completa	Colonoscopia	A los 3 años. Si es normal repetir en 5 años. Si nuevamente es normal incluir en riesgo bajo

Más de 5 adenomas o 3 > 1 cm.	Desde la resección completa	Colonoscopia	Al año y luego de acuerdo a los hallazgos
Antecedente Personal de CCR operado y resecado con intento curativo. (Vigilancia)	Luego de la Cirugía (#)	Colonoscopia	Al año, 3 años. Si es normal cada 5 años.
Antecedente de CCR o pólipos adenomatosos en un familiar de 1er. Grado < 60 años o en 2 o más a cualquier edad.	A partir de los 40 años o 10 años antes del caso familiar más joven.	Colonoscopia	Cada 5 años.

(#) Asumiendo que el examen total del colon se efectuó en el momento o previamente a la intervención quirúrgica. Si esto no fue posible, se debe estudiar el resto del colon dentro de los 3 a 6 meses de la cirugía.

GRUPO DE RIESGO ELEVADO O ALTO (5 - 10% DEL TOTAL)	RECOMENDACIÓN	INICIO	INTERVALO
A: Antecedentes de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)	RSC Considerar Test y Asesoramiento Genético en Centro especializado.	10-12 años	Cada 1-2 años Si es + debe indicarse colectomía (*)
B: Antecedentes de CCR Hereditario no asociado a poliposis (Criterios Amsterdam / Bethesda)	Colonoscopia Test y Asesoramiento Genético en Centro especializado	A partir de los 20-25 años	Cada 1-2 años

C: Enfermedad Inflamatoria Intestinal (CU y EC) (#)	Colonoscopia (con biopsias para detectar displasia)	A: Colitis Izquierdas y enfermedad de Crohn a partir de los 12 años de evolución. B: Pancolitis a partir de los 8 años de evolución.	Cada 1-2 años Cada 1-2 años

(*) En caso de indicarse colectomía total con ileorrectoanastomosis debe continuarse con la vigilancia endoscópica rectal anual y videoendoscopia digestiva alta cada 1-3 años de acuerdo a los hallazgos. Se aconseja consultar en Centro especializado.
 (#) Para la Enfermedad de Crohn, si bien no existe evidencia firme, se recomienda un programa de vigilancia moderada mediante colonoscopia y biopsias para detectar displasia cada 1-2 años a partir de los 12 años de evolución.

Clasificación TNM en la estadificación del CCR.

T (Tumor primario)

- Tx No evaluable
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Infiltra submucosa
- T2 Infiltra muscular
- T3 Alcanza subserosa o tejido perirrectal pero no estructuras vecinas
- T4 Afecta estructuras contiguas

N (Ganglios locorregionales)

- Nx No evaluables
- N0 No afectados
- N1 Afectados 1 a 3 ganglios
- N2 Afectados 4 ó más ganglios

M (Metástasis)

- Mx No evaluables
- M0 No metástasis
- M1 Metástasis a distancia del tumor primario

Estadios

- Estadio I T1-2, N0, M0
- Estadio II T3-4, N0, M0
- Estadio III T1-4, N1-2, M0
- Estadio IV T1-4, N0-2, M1

Cáncer de Intervalo

- Cáncer colorrectal detectado entre la colonoscopia de screening y el tiempo reglado para la vigilancia colonoscópica.
- Representa entre 3.4 a 7.9% de todos los cánceres colorrectales.
- **Posibles causas:**
 - Mala preparación colónica
 - Baja experiencia del endoscopista que implica una baja tasa de detección de lesiones
 - Tiempo de retirada breve durante la colonoscopia
 - Exploración inadecuada de la mucosa colónica entre pliegues

- Vías alternativas del CCR (por ejemplo mutación del gen BRAF)
- Rápido crecimiento tumoral
- Lesiones planas de difícil visualización
- Tejido residual o recidiva de resección anterior
- Polipectomía inefectiva
- **Para tratar de disminuir este riesgo las medidas necesarias se basan en una mejor Calidad en Endoscopia:**
 - Buena preparación colónica
 - Buena tasa de detección de adenoma por el endoscopista (Tasa promedio de detección recomendada 20%)
 - Experiencia y entrenamiento del endoscopista que realiza colonoscopias de screening
 - Tasa de intubación cecal mayor o igual de 95%
 - Tiempo de retirada no menor a 6 minutos
 - Buena técnica y calidad de polipectomía, detallándose en el 100% de los informes las características de las lesiones
 - Tasa de recuperación de pólipos mayor a 80% para pólipos menores de 10 mm y de 95% para pólipos mayores de 10 mm

Bibliografía:

1. Lynch Henry T., M.D., and De la Chapelle Albert, M.D. Hereditary Colorectal Cancer. Review article. *The New England Journal of Medicine*. 2003 Volume 348:919-932
2. Gualdrini Ubaldo; Sambuelli Alicia; Baruguel Mario; Gutiérrez Alejandro. Prevención del cáncer colorectal. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2005; 35: 104-140.
3. Guía de Recomendaciones para la Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal. Consenso Argentino 2004.
4. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. Volume 61, No. 1: 2005
5. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. Review article. *The New England Journal of Medicine*. 2005. Volume 352:476-487
6. Colorectal Cancer Surveillance: 2005 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 23:8512-8519. © 2005 by American Society of Clinical Oncology.
7. Levine Joel S., M.D., and Ahnen Dennis J., M.D. Adenomatous Polyps of the Colon. clinical practice. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355:2551-7.
8. Saito et al. Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a case series of 200 endoscopic submucosal dissections. *GI Volume* 66, No. 5 : 2007
9. Cappell Mitchell S., MD, PhD. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Management of Colon Cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 1-24
10. Engstrom Paul F., Arnoletti Juan Pablo, Benson Al B, et al. Colon Cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2009.
11. Rectal Cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2009.
12. Huh Jung Wook, Byung Ryul Oh. Preoperative Carcinoembryonic Antigen Level as an Independent Prognostic Factor in Potentially Curative Colon Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2010;101:396-400.
13. Hao Wang, Fu-ao Cao. Could tumor characteristics identified by colonoscopy predict the locally advanced rectal carcinoma? *Chinese Medical Journal* 2010;123(17):2353-2357
14. Smith Andrew J., Driman David K. Guideline for Optimization of Colorectal Cancer Surgery and Pathology. *Journal of Surgical Oncology* 2010;101:5-12
15. Shrikhande Shailesh V. Is laparoscopic colorectal cancer surgery equal to open surgery? An evidence based perspective. *World J Gastrointest Surg* 2010 April 27; 2(4): 101-108
16. Wilkes Gail and Hartshorn Kevan. Colon, rectal, and anal Cancers. *Seminars in Oncology Nursing*, Vol25, No1, 2009:pp32-47
17. Gualdrini Ubaldo, Lummato Luciana. Cáncer colorrectal en la Argentina. 2012.
18. Bujanda, L.; Cosme, A.; Gil, I.; Arenas-Mirave, J. I. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol* 2010; 16(25):3103-3111.
19. Center, M. M.; Jemal, A.; Smith, R. A.; Ward, E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59:366-378.
20. Chan, T. L.; Zhao, W.; Leung, S. Y. et al. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res* 2003; 63:4878.

PATOLOGÍA ANO-ORIFICIAL

Autores: Viviana Maccarrone, Leticia Baroni

Hemorroides

Son dilataciones venosas a nivel del conducto anal que se desarrollan a partir de los plexos hemorroidales internos y externos. El plexo hemorroidal interno (PHI) forma 3 paquetes localizados en hora 1, 5 y 11. Cada paquete es una almohadilla constituida por tejido vascular, fibras elásticas, músculo liso y sinusoides venosos cuya función es la de ocluir por completo el conducto anal y contribuir en la continencia anal.

Patogenia

Constipación → Aumento del esfuerzo evacuatorio → Aumento de la presión intraabdominal →

Disminución de Retorno Venoso → Dilatación del tejido hemorroidal → Ruptura del sostén fibroelástico → Prolapso

Etiología

- Constipación
- Diarrea crónica: aumento de la presión del esfínter anal
- Herencia
- Embarazo: el útero comprime los vasos ilíacos → Disminución del Retorno Venoso
- Hipertensión portal

Situaciones que precipitan un episodio hemorroidal agudo

- Constipación
- Diarrea
- Alcohol
- Condimentos
- Café
- Permanecer mucho tiempo sentado en auto, moto, bicicleta, caballo
- Estrés

Clasificación en grados

- Grado I : Sólo visibles por anoscopía
- Grado II : Prolapsan durante el esfuerzo, se reducen de forma espontánea
- Grado III : Prolapsan fácilmente, pero se reducen manualmente
- Grado IV : El prolapso es permanente, no se pueden reducir

Cuadro Clínico

- Proctorragia
 - Indolora, sangre fresca sin coágulos en el inodoro o en el papel higiénico, que se produce al final de la defecación
- Prolapso hemorroidal, dolor anal
- Sensación de evacuación incompleta o ampolla ocupada
- Prurito → aparece cuando hay prolapso → se irrita la mucosa
 - ↓
 - secreción de moco → produce prurito
- Fluxión hemorroidal → hay prolapso irreducible + inflamación, trombosis o necrosis
- Trombosis Hemorroidal
 - Es más común en hemorroides externas
 - Dolor anal de inicio brusco + palpación de una tumoración nueva
 - Tumoración azulada
 - El dolor disminuye conforme avanzan los días
 - La secuela es el PLICOMA

Diagnóstico

- Es clínico: síntomas + inspección + anoscopía

Tratamiento médico

Tratar la constipación:

- 30-40 gramos de fibra por día
- 2-3 litros de agua por día
- Realizar ejercicio físico regularmente
- Lograr que la materia fecal sea blanda

- Suprimir irritantes de la dieta
- Evitar esfuerzos defecatorios
- Higienizar bien la zona luego de la defecación

Durante los episodios de inflamación hemorroidal aguda con dolor y/o sangrado:

- Baños de asiento en agua tibia (con o sin malva) cada 6-8 hs durante 20 minutos
- Proctyl (Policresuleno + anestésico local)

Propiedades:

- Analgésico
- Astringente: remueve las secreciones del conducto anal que son irritantes
- Hemostático: vasoconstrictor + coagulación de proteínas
- Cicatrizante
- Antimicrobiano

Utilización:

- Aplicar 2-3 cm con aplicador en el canal anal cada 8 hs, también después de las deposiciones
- Una vez obtenida la mejoría aplicar una sola vez por día
- Hesperidina+ Diosmina :Daflon 500 mg (comp. x 30): flebotónico antihemorroidal
 - 1 comp. cada 6- 8 hs principalmente cuando hay prolapso y gran edema
- Baños de asiento con Sales: 1/3 de sulfato de Zinc + 1/3 de sulfato de Mg + 1/3 de sulfato de alumbre
 - Preparar 120 gr, colocar 1 cucharada por litro de agua. Principalmente ayudan a reducir el edema y la inflamación

Procedimientos terapéuticos mini-invasivos y quirúrgicos

Para producir fibrosis y fijar el paquete hemorroidal:

- Ligaduras con bandas elásticas (LBE)
- Escleroterapia
- Electrocoagulación con sonda térmica
- Fotocoagulación infrarrojo con láser
- Crioterapia

Ligaduras con bandas elásticas

- Es el método más utilizado
- Ideal para hemorroides internas grado I y II y en ocasiones grado III
- Materiales: anoscopio y pistola de ligadura
- Se coloca una banda por vez, se empieza por la hemorroide más grande
- Se genera necrosis isquémica. Al caer la variz deja una escara
- Si al succionar aparece dolor no soltar la banda, si el dolor aparece luego de colocar la banda (indica que se colocó cerca de la línea dentada y debe retirarse) colocar anestesia por arriba y por debajo de la banda y remover la misma con bisturí o pinza de corte
- Promedio de bandas por paciente 3 a 4, cada sesión debe estar separada por 3 semanas
- Un 25% recae a los 5-10 años, en ese caso, realizar una nueva sesión de LBE
- Complicaciones: dolor, hemorragia, sepsis perineal

Escleroterapia

- La finalidad es fijar a través de fibrosis la mucosa a la capa muscular. Se usan soluciones de fenol
- En pacientes inmunodeprimidos o con valvulopatías se debe realizar profilaxis antibiótica

Hemorroidectomía quirúrgica

- Indicaciones:
 - Hemorroides grado III y IV
 - Hemorroides grado I y II que no responden a los métodos anteriores

Realizar una manometría anorectal previo a la cirugía es de buena práctica y nos brinda información sobre la presión de los esfínteres, la compliance y la sensibilidad rectal para poder hacer un seguimiento posterior del paciente.

Hemorroides Externas

- No sangran porque están revestidas por epitelio escamoso
- Sólo se tratan cuando se trombosan
- Anestesia + trombectomía +/- resección de la piel que recubre el trombo para evitar recidiva y cierre por segunda.
 - La trombectomía se hace en las primeras 48 hs
 - Asociar baños de asiento + analgésicos

Fisura anal

Es una ulceración lineal superficial (corte longitudinal) del epitelio escamoso del canal anal, que se extiende desde la línea pectínea hasta el margen anal. Representa el 10% de la consulta en coloproctología. Se presenta por igual en ambos sexos.

Clasificación**Fisura anal inespecífica**

El 90% se localiza en la línea media posterior, y el 10% restante en la línea media anterior

Mecanismo

↑ el tono del esfínter anal interno
Isquemia (es mayor en la mitad posterior)
Dilatación traumática del ano 2° a constipación

Fisura anal específica**Secundarias a**

Enf. inflamatoria intestinal (EII)
Sífilis
TBC
Cáncer de ano
Pacientes con HIV: CMV, VHS

Características

Pueden ubicarse en cualquier cuadrante
Bordes irregulares
Generalmente menos dolorosas

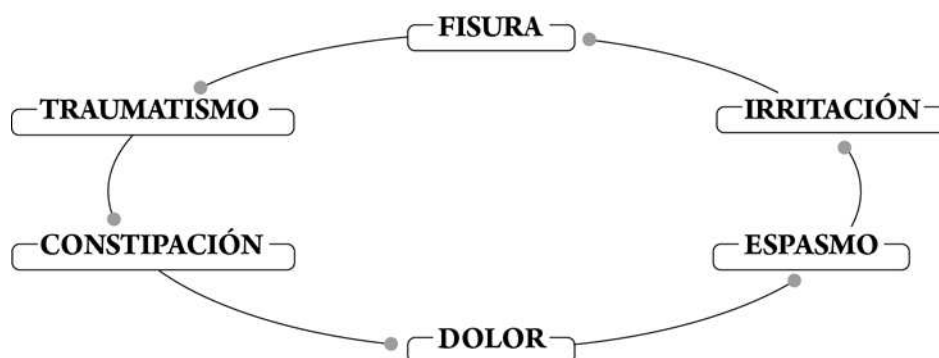
Según evolución

Agudas	Crónicas
Menos 6 semanas	Mayor 6 semanas
Superficiales	Profundas
Bordes finos	Bordes fibrosos, gruesos
Más dolorosas	Menos dolorosas
Fondo liso, rosado	Fondo blanquecino
Ausencia de complejo fisurario	Presencia de complejo fisurario

Complejo fisurario:

- Papila anal hipertrofiada
- Plicoma centinela
- Exposición del músculo anal interno

Círculo vicioso de la fisura



Cuadro Clínico

- Dolor:
 - Intenso, punzante y continuo
 - Aparece con la defecación (descrito como semejante a pasar una hoja de afeitar)
 - Luego calma y vuelve a reaparecer durando minutos u horas
- Sangre fresca al final de la defecación que ensucia el inodoro y mancha el papel higiénico, no se ven coágulos
- Otros síntomas: prurito, ardor, moco, constipación secundaria

Diagnóstico

- Inspección (el tacto rectal debe evitarse ya que provoca un dolor intenso y aumenta el espasmo)
- Anoscopia, debe evitarse, salvo que se realice bajo anestesia
- Cuando quedan dudas acerca de su origen pedir: VDRL, serología para HIV, biopsia, colonoscopia
- Cuando la fisura tiene una localización diferente a la de la línea media posterior (90%) o anterior (10%) pensar en otros diagnósticos diferenciales (EII, sífilis, TBC, etc)

Tratamiento médico

- Disminuir el traumatismo anal
 - Materia fecal blanda: dieta rica en fibras + 2-3 lts de agua/día
 - Vaselina líquida: 1 cucharada por día
- Baños de asiento en agua tibia cada 6-8 hs durante 20 minutos, relaja el esfínter disminuyendo el dolor
- Analgésicos: Dorixina relax
 - Supragesic (ibuprofeno + dextropropoxifeno)
 - Ibuprofeno
- Proctyl cada 8 horas
- Nitroglicerina: Nitrodom 0,2%, envases de 15 o 30 grs 1 aplicación cada 8 hs
 - Es un vasodilatador que produce relajación del músculo liso

- Efectos adversos: cefalea, hipotensión, mareos
Para evitar estos efectos, iniciar aplicación gradual. 1-2 aplicaciones por día y luego aumentar hasta llegar a 3-5/día
- Toxina Botulínica
Induce hipotonía en el esfínter anal interno, reduciendo la presión basal de reposo. Es más cara que el Nitrodom y se la reserva para los pacientes refractarios al tratamiento habitual.
 - Cura el 80-90% de las fisuras, recurre el 8% a los 6 meses
 - Se inyecta 15-20 U en el esfínter interno de la siguiente forma: 5 unidades en el cuadrante lateral interno, 5 unidades en el cuadrante derecho, y 5 unidades en la base de la fisura
 - Problema: es muy cara y el envase viene por 500 U
- Bloqueantes cálcicos: bloquean la entrada de calcio a las células provocando relajación muscular
 - Nifedipina oral 10mg 2 upd
 - EA: prurito
- Diazepam: indicado en pacientes con una carga de ansiedad o estrés importante

Tratamiento quirúrgico

- Está indicado cuando fracasa el tratamiento médico
- La técnica de elección es la esfinterotomía lateral interna, puede ser abierta (mejor control de hemostasia) o cerrada
- Tiene menor tasa de recurrencia que el tratamiento médico
- 1,2-35 % presentan incontinencia anal generalmente para gases

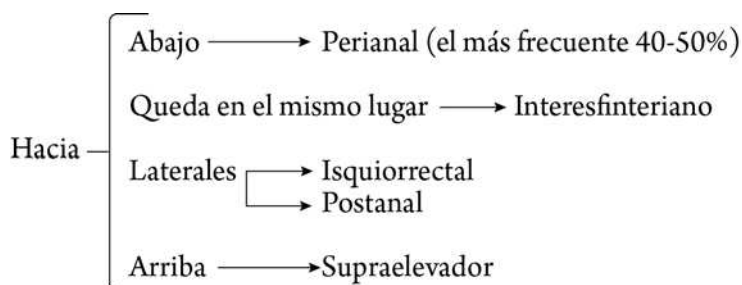
Abscesos anorrectales

Etiología

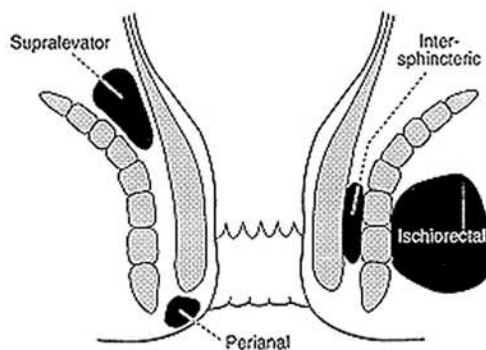
- 90%: criptoglandular
- 10%: otras causas
 - EII
 - TBC
 - Cuerpo extraño
 - Posquirúrgica: hemorroidectomía; episiotomía; prostatectomía
 - Maligna: cáncer anal o rectal; linfoma; leucemia; post-radioterapia

Patogenia

Criptoglandular: Obstrucción del orificio de desembocadura de la glándula anal a nivel de la línea dentada → infección de la misma → formación del absceso a nivel interesfinteriano. Desde aquí puede extenderse hacia abajo, arriba, lateralmente o en forma circunferencial. De acuerdo a su extensión, se los clasifica:



Esquema de los diferentes tipos de abscesos



Cuadro clínico y diagnóstico

- El diagnóstico es clínico
- Dolor anal continuo, intenso, en puntada, con o sin fiebre
- Examen físico:
 - Tétrada de Celso (dolor, calor, rubor y tumor)
- El absceso isquiorrectal puede no producir anomalías en la piel y sólo manifestarse por dolor glúteo
- El absceso supraelevador (2-9%) se pone de manifiesto en el tacto rectal por dolor, masa y fluctuación
- Cuando el paciente presenta dolor intenso y no se detecta ninguna anomalía, la conducta a tomar es:
 - Evaluación bajo anestesia.
 - Ecografía endoanal.
 - TAC de región perianal.
 - RNM

Tratamiento quirúrgico

Incisión en cruz sobre la zona de mayor fluctuación en lo posible lo más cerca del complejo esfinteriano, debido a que si se forma una fístula el trayecto sea lo más corto posible.

- Romper los tabiques
- Lavar con solución iodada + agua oxigenada
- Dejar un drenaje

Antibioticoterapia

- Amoxicilina/ ac. clavulánico
- Ciprofloxacina/ metronidazol

Fístulas anales

Es una comunicación anormal entre dos superficies con revestimiento epitelial. La etiología es la misma que la de los abscesos, de hecho la fístula es la evolución natural de un absceso.

Las fístulas pueden ser → **simples**: presentan un orificio externo, un orificio interno evidente y un trayecto entre los dos único, rectilíneo. Son la mayoría.

→ **complejas**: presentan vías de propagación adicionales utilizando espacios anatómicos preexistentes.

Clasificación

Se realiza en base a la relación con los esfínteres:

- Subesfinteriana
- Interesfinteriana (Fig. A)
- Transesfinteriana (Fig. B)
- Alta
- Baja
- Supraesfinteriana (Fig. C)
- Extraesfinteriana (Fig. D)

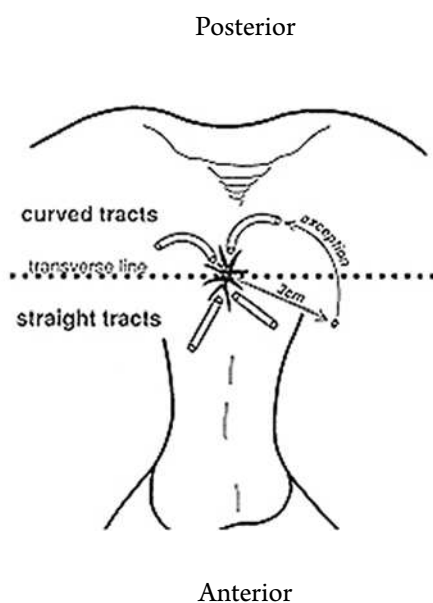
Histología

Es un conducto tapizado por epitelio plano estratificado rodeado por tejido de granulación que une una cripta con la piel.

Cuadro clínico y diagnóstico

- Visualización de un orificio en región perianal por donde sale pus, sangre o materia fecal en forma espontánea, o al presionar sobre la zona
- Dermatitis perianal
- Prurito
- La mayoría de las veces el orificio externo se encuentra a un radio de 3 cm
- Tacto Rectal:
 - Se puede palpar el orificio interno y a veces un cordón indurado
- Anoscopia:
 - Sirve para buscar el orificio interno. Recordar la “Regla de Goodsall”
- Intentar cateterizar el trayecto con un estilete romo
- Cuando no se encuentra el orificio interno inyectar agua oxigenada por el orificio externo y mirar por el anoscopio buscando la salida de burbujas
- Fistulografía con contraste yodado
- RNM de la región perineal

Regla de Goodsall: Es una guía para hallar el orificio interno de una fístula lo cual es esencial para la elección del tratamiento quirúrgico. Se debe trazar una línea imaginaria transversal que pase por el centro del orificio anal, los orificios externos anteriores a la línea siguen un trayecto radial hacia la cripta afectada. En los orificios externos posteriores a la línea la fístula sigue una curva y penetra en el conducto anal a la altura de la línea media posterior.



Tratamiento

El tratamiento es quirúrgico.

- Antes de la cirugía pedir:
 - Colonoscopia: para descartar EII y Cáncer colon rectal (CCR)
 - Manometría anorectal: para evaluar función esfinteriana
- Existen diferentes técnicas que se aplican de acuerdo al tipo de fístula:
 - Fistulotomía, fistulectomía, sedal, descenso de un colgajo rectal, sellador de fibrina

Fistulotomía

Se pasa un estilete.
Se abre la fístula.
Se curetea la pared.
Se forma tejido de granulación y cierra por segunda.

Es un procedimiento que se realiza frecuentemente, aunque no se aconseja cuando la fístula atraviesa el esfínter anal, mayor riesgo de incontinencia.

Fistulectomía

Se extirpa la fístula y el tejido que la rodea.
Queda una herida profunda que cierra por segunda.
Mayor riesgo que la fistulotomía de lesión del esfínter anal e incontinencia.

Sedal

Es una banda de goma, que se enhebra en el trayecto y luego se ata afuera.
Se va ajustando en forma progresiva.
Por compresión va seccionando los tejidos, al hacerlo lentamente, va cicatrizando por detrás.
Para que sea eficaz debe tardar más de 45 días en completarse.

Descenso de un colgajo rectal

– Se diseca la mucosa y submucosa rectal, se desciende hasta ocluir el orificio interno, se abre y curetea el trayecto fistuloso.
– Esta técnica se utiliza para fístulas altas (supraesfinteriana y transesfinteriana alta) y en la Enfermedad de Crohn.

Sellador de Fibrina

El trayecto debe ser mayor a 1 cm de largo.
Se curetea el trayecto fistuloso.
Se cierra con puntos el orificio interno.
Se inyecta fibrina por el orificio externo.
Eficacia del 60-80%.

Elección de la técnica:

- Subesfinteriana → fistulotomía o fistulectomía
- Interesfinteriana y transesfinteriana baja → fistulotomía
- Supraesfinteriana o transesfinteriana alta → sedal, colgajo de avance rectal, sellador de fibrina

Tumores de ano

Clasificación**• Del canal anal**

- Se originan entre el anillo anorectal y el margen anal
- Son los más frecuentes y son más comunes en mujeres

• Tipos:

- Carcinoma epidermoide
- Adenocarcinoma (raro)
- Melanoma (raro)

- **Del margen anal:**

- Se originan entre el margen anal y los 5 cm circundantes de la piel perineal
 - Son más comunes en hombres
 - Tipos:
 - Ca. Epidermoide
 - Sarcoma de Kaposi
 - Enf. De Bowen
 - Enf. De Paget

Son considerados tumores de piel y tratados como tales

Factores de riesgo

- Homosexuales, tabaquismo, HPV, HIV, inmunosuprimidos, post-trasplante

Cuadro clínico

- Dolor anal, sangrado, prurito, sensación de masa, fístulas

Diagnóstico

- Inspección: lesión vegetante, ulcerada, infiltrante, estenosante
- Tacto rectal: se palpa una lesión de consistencia pétrea, evaluar la extensión
- Anoscopia: tomar biopsia
- Colonoscopia: para evaluar la extensión y si hay compromiso del recto y tumores sincrónicos
- Ecografía endoanal y endorectal: para evaluar T y N
- TAC de tórax, abdomen y pelvis
- Serología para HIV
- Examen ginecológico

Estadificación

- T1: menor de 2 cm
- T2: de 2 a 5 cm
- T3: mayor de 5 cm
- T4: invade estructuras vecinas
- N0: sin invasión ganglionar
- N1: invasión ganglionar (ganglios inguinales, intrapélvicos, paraaórticos)
- M0: sin metástasis
- M1: metástasis

Tratamiento

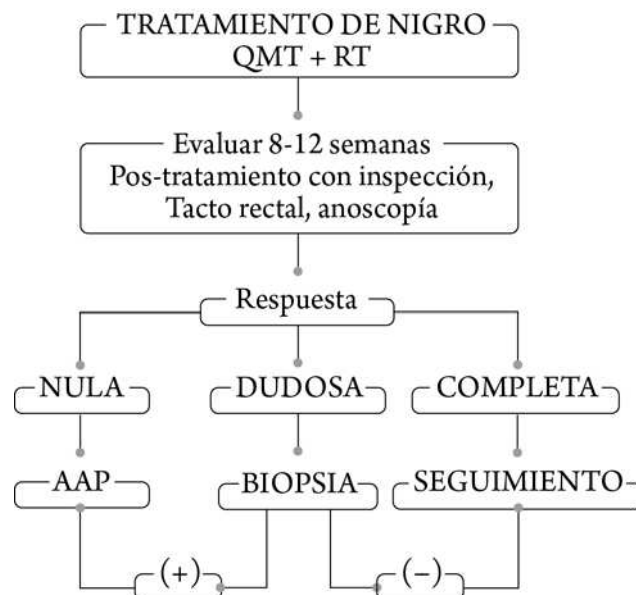
Tratamiento de elección

- T1 N0: resección local
- T mayor de 2 cm con o sin ganglios: quimioradioterapia
- Cuando la quimioradioterapia falla: amputación abdominoperineal (AAP)

La quimioradioterapia demostró ser más eficaz que la radioterapia sola.

Los esquemas de quimioterapia son:

- 5-fluoracilo + mitomicina c
- 5-fluoracilo + cisplatino



Seguimiento

- Cada 3-6 meses por 5 años
- Inspección, tacto rectal, anoscopía
- TAC anual los 3 primeros años

Pronóstico

- Tumores menores de 2 cm, curan más del 80 %
- Tumores mayores de 5 cm, curan menos del 50 %

Prurito anal

- Afecta al 5 % de la población
- Más frecuente en hombres
- El calor aumenta el prurito
- Es más intenso por la noche debido a que el calor de la cama eleva la temperatura en la región perineal
- El rascado alivia el prurito por 15 a 20 min
- Prurito + rascado: produce lesiones dérmicas (excoriaciones, costras, pigmentación, liquenificación) → aparecen mediadores de la inflamación → mayor prurito
- El stress y el trauma psíquico disminuyen el umbral para el prurito
- La región perineal es propensa a tener prurito por estar entre los glúteos que aumentan la temperatura, la humedad y el pH. Además hay mayor número de receptores para el prurito y mayor cantidad de glándulas sudoríparas. Todo esto aumenta la humedad exacerbando el cuadro
- Puede ocasionar insomnio, ansiedad o depresión
- El principal mediador es la histamina, otras son serotonina y sustancia P

Etiología

- Idiopática: Causa más común
- Secundarias:

Infecciones	Cándida, dermatofitos Oxiuros, sarna, ladilla, trichomona ETS: VHS, sífilis, condilomas, moluscos
Patología orificial	Hemorroides, fisuras, fistulas, prolapso rectal Cáncer de ano
Dermatológico	Dermatitis alérgica, de contacto, seborreica Psoriasis, liquen plano, liquen escleroso Paget, Bowen, cáncer del margen anal
Sistémico: DBT, uremia, colestasis, linfoma, tiroides	
Irritantes	Cremas, perfumes, jabones, mala higiene, escape de materia fecal Aumento de temperatura y humedad por ropa ajustada Alimentos: cítricos, tomate, chocolate, leche, condimentos, café, té, alcohol, bebidas colas

Diagnóstico

- Interrogatorio dirigido para buscar las causas, inspección y tacto rectal
- Rectosigmoidoscopia
- Laboratorio completo
- Coproparasitológico directo y seriado – Test de Graham
- Si sospecho escape de materia fecal: manometría anorrectal con o sin ecografía endoanal
- Si no llego al diagnóstico o detecto patología cutánea, pedir interconsulta a dermatólogo (test del parche, biopsia cutánea, etc.)

Tratamiento

- Medidas generales: evitar desodorantes, cremas, perfumes, jabones, ropa ajustada. Evitar alimentos que irritan la piel (café, té, chocolate, alcohol, cítricos, bebidas colas).
- Promover: ropa suelta, mantener seca el área perineal, bañarse inmediatamente después de hacer ejercicio, lavarse y secarse después de defecar, baños tibios (efecto antipruriginoso), si hay pérdida de materia fecal, aplicar vaselina u óxido de zinc, varias veces al día y después de defecar.
- Tratamiento tópico:
 - Hidrocortisona crema al 1% 2 veces por día
 - Óxido de cinc, ungüento
- Vía oral:
 - Loratadina/ desloratadina
 - Hidroxicina 25-50mg

Otros tratamientos

- Inyección subcutánea de 15 ml de azul de metileno al 1% (destruye terminales nerviosas sensitivas)
- Inyección intradérmica de una mezcla de azul de metileno+ lidocaína + hidrocortisona
- Capsaicina tópica 0,006%, bloquea la sustancia P

Preparados farmacéuticos

- Redol forte 0,075% crema x 60 gr (capsaicina)
- Pasta dermic x 75 gr
- Pasta lazzar x 50 gr
- Hidrocortisona crema 1% x 15 o 30 gr
- Loratadina 10 mg comp. x 10
- Ataraxona 25 o 50 mg comp. x 20 (hidroxicina)

Bibliografía:

1. D'Ugo S, Franceschilli L, Cadeddu F. Medical and surgical treatment of haemorrhoids and anal fissure in Crohn's disease: a critical appraisal. *BMC Gastroenterol.* 2013 Mar 11; 13:47.
2. Mahapatra A, Srinivasan A, Sujithra R, et al. Management of internal hemorrhoids by Kshara karma: An educational case report. *J Ayurveda Integr Med.* 2012 Jul;3(3):115-8
3. Wang C, Lu JG, Cao YQ. Traditional Chinese surgical treatment for anal fistulae with secondary tracks and abscess. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 28;18(40).
4. Halverson A. Hemorrhoids. *Clin Colon Rectal Surg* 2007; 20:77–85.
5. Rakinic J. Anal Fissure. *Clin Colon Rectal Surg* 2007; 20:133–138.
6. Luchtefeld M. Anorectal Abscess and Fistula-in-Ano. *Clinics in Colon and Rectal Surgery, Volume 14, Number 3*, 2001.
7. Whiteford M. Perianal Abscess/Fistula Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2007;20:102–109.
8. Beck D. Neoplasms of the Anus. *Clinics in Colon and Rectal Surgery, Volume 14, Number 3*, 2001.
9. Hull T. Examen y enfermedades del ano y el recto. *Sleisenger and Fortran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas.* 7ª edición. 2004. Capítulo 117. Páginas 2430-2447.

ALTERACIONES DEL HEPATOGRAMA

Autores: Gustavo Bello, Roberto Barros

Se han descrito más de 60 reacciones de transaminación en el hígado, pero únicamente las enzimas transaminasas con relevancia clínica son la alanina amino- transferasa (TGP o ALT) y la aspartato amino-transferasa (TGO o AST).

Componentes del hepatograma

- Enzimas
 - Hepatocelulares (TGO, TGP, LDH)
 - Canaliculares (FAL, GGT, 5 NT)
- Bilirrubina (total, directa e indirecta)
- Pruebas de función hepática (tiempo de protrombina, factor V, albúmina, colinesterasa, colesterol)

La correcta interpretación de un hepatograma alterado es fundamental porque:

- Es el motivo más frecuente de consulta en hepatología
- Algunas condiciones se diagnostican solo por las alteraciones típicas del hepatograma
- Es fundamental para el reconocimiento y caracterización precoz de enfermedades hepáticas
- Pone en evidencia hepatopatías agudas y crónicas asintomáticas
- 2.5% de la población normal puede tener valores elevados de FAL o transaminasas

Tipos de alteraciones en el hepatograma

1. Patrón de alteración hepatocelular o necrosis
2. Patrón de lesión biliar o colestasis
3. Patrón mixto
4. Hiperbilirrubinemia
5. Alteración de las pruebas de función hepática

1) Patrón de lesión hepatocelular o necrosis

Predominan las transaminasas, FAL y GGT normal o aumentadas < 3 veces el valor normal, bilirrubina normal o aumentada.

Transaminasas

Las transaminasas aumentan debido a filtración por injuria de la membrana, apoptosis o por necrosis hepatocelular.

	TGP	TGO
Localización tisular	Hígado, riñón (corazón y músculo esquelético)	Corazón, músculo esquelético, hígado y riñón
Disposición celular	Citoplasmática	Citoplasmática y mitocondrial
Vida media	47 +/- 10 hs	17 +/- 5 hs
Aumento del BMI	Aumenta 40-50%	Aumenta 40-50%
Ejercicio extremo	Aumenta 50%	Aumenta 300%
Variación diaria	45%(disminuye de noche)	--
Variación de un día a otro	10-30%	5-10%

Según el valor absoluto

- **Transaminasas > 15 veces VN:** INJURIA HEPÁTICA AGUDA (ej. Hepatitis aguda A-E, hepatotoxicidad, otros virus CMV, EBV).
- **Transaminasas < 5 veces VN:** INJURIA HEPÁTICA CRÓNICA (ej. Hepatitis crónica B-C, hemocromatosis, enfermedad por alcohol).

Existen 3 entidades crónicas que pueden reagudizarse y presentarse como injuria hepática aguda:

- Hepatitis autoinmune
- Hepatitis B crónica
- Enfermedad de Wilson

Según la relación TGO/TGP (cociente normal TGO/TGP: 1.3)

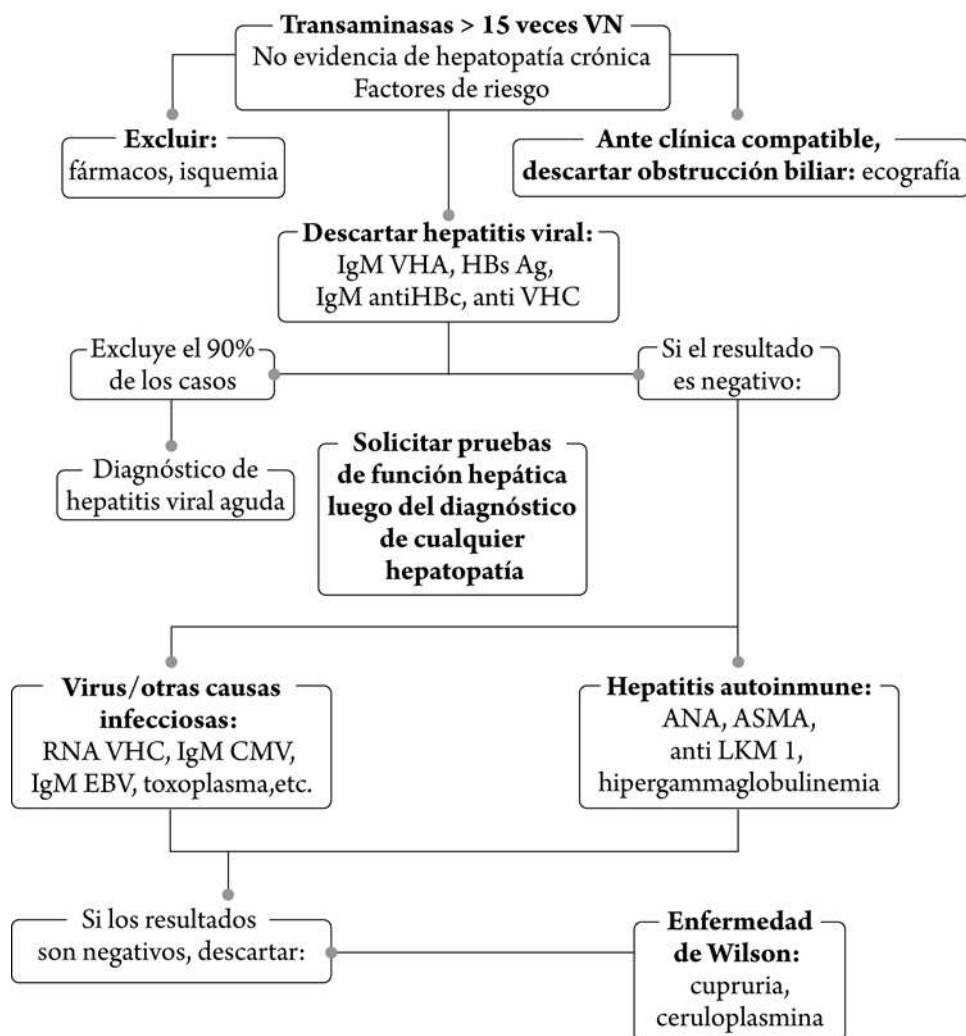
- > 2 (valores < 300 U/L): hepatitis alcohólica
- > 2 (valores > 40 veces VN): hepatitis isquémica / hepatitis toxica por fármacos
- < 1 (valores > 15 veces VN): hepatitis viral aguda
- 1-2 (valores < 5 veces VN): fibrosis o cirrosis

Según la relación con el resto de las determinaciones del hepatograma

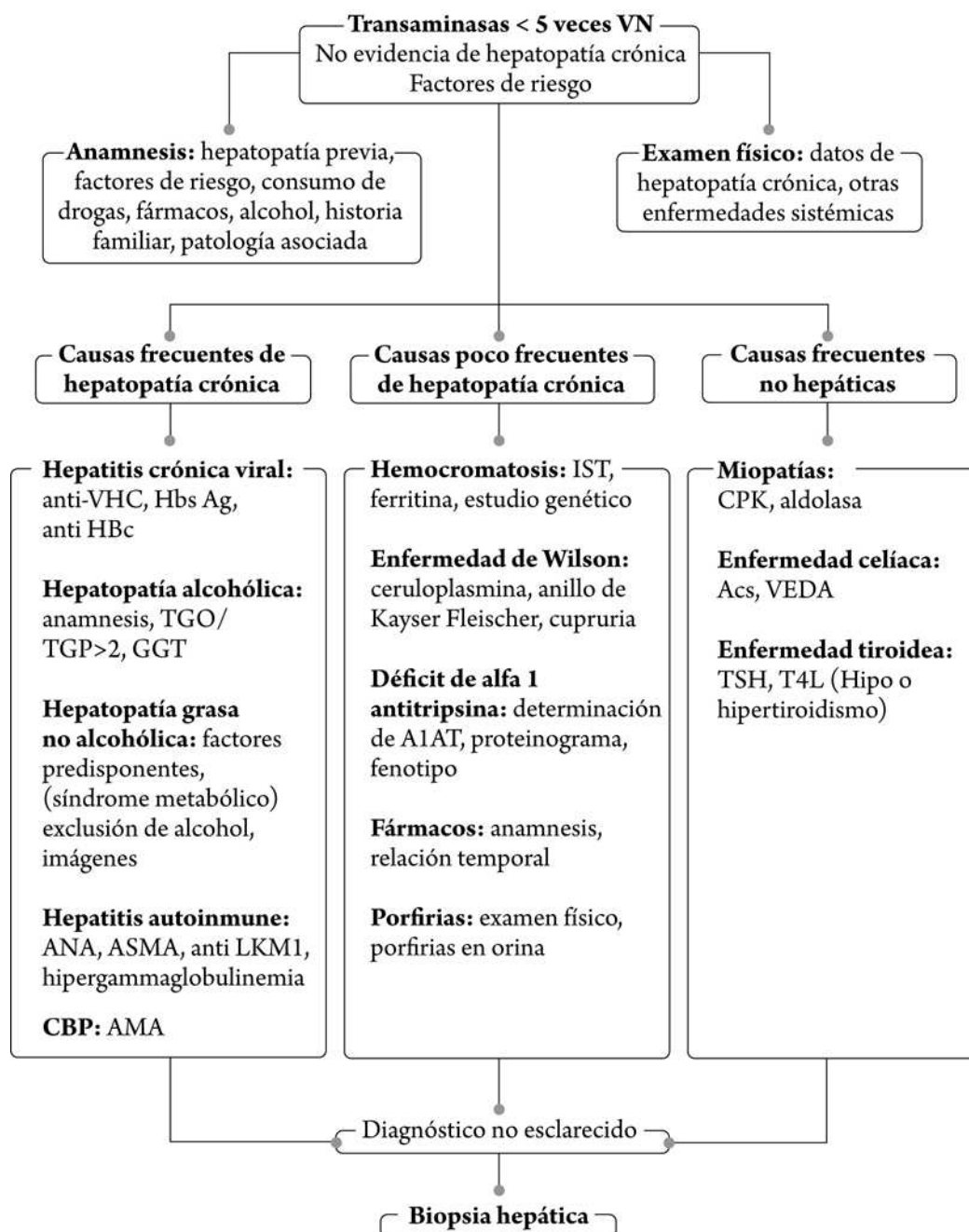
- Aumento exclusivo de ambas transaminasas sin importar cual predomine
 - Miopatías congénitas o adquiridas, predomina la TGO
 - Ejercicio extremo (maratón), predomina la TGO
 - Anemia hemolítica
 - Leucocitosis con neutrofilia
 - Hipertiroidismo
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Enfermedad celíaca
- Aumento aislado de TGO o de TGP
 - Macroenzima (carácter benigno, no requiere tratamiento)

Lactato deshidrogenasa (LDH)

Enzima que cataliza una reacción reversible de lactato a piruvato. Presenta poca especificidad por amplia distribución tisular (músculo esquelético y cardíaco, eritrocitos, cerebro, riñón e hígado). El aumento marcado y transitorio es característico de hepatitis isquémica. Un aumento sostenido con aumento concomitante de FAL sugiere infiltración maligna.

Algoritmo diagnóstico ante una hipertransaminasemia con sospecha de lesión hepática aguda

Hasta un 30% de las hepatitis agudas pueden quedar sin una causa diagnóstica a pesar de todos los estudios disponibles.

Algoritmo diagnóstico ante una hipertransaminasemia con sospecha de lesión hepática crónica.**2) Patrón de colestasis**

Aumento predominante de FAL y GGT con transaminasas normales o aumentadas 2-5 veces el valor normal, bilirrubina normal o aumentada.

Fosfatasa alcalina (FAL)

Hidroliza los ésteres de fosfato orgánico en medio alcalino.

Hígado: en la región apical canalicular de los hepatocitos (< 30%) y en las células de los ductos biliares (> 70%).

Otros sitios: placenta, mucosa ileal, riñón y hueso.

Estimulación metabólica: durante la adolescencia y el embarazo.

Factor	Cambio (%)
Ingestión de alimentos	Aumenta 30% (grupo sanguíneo B y O)
Aumento del BMI	Aumenta 25%
Fumar	Aumenta 10%
Anticonceptivos orales	Disminuye 20%

Vida media: 3-7 días.

Aumenta por incremento de su producción y por liberación de células dañadas (MTS hepáticas y óseas, CA próstata). Es un marcador sensible, pero no específico de enfermedades obstructivas hepáticas.

Origen hepático: aumento concomitante de GGT o 5 NT.

Gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT)

Tejidos ricos en ésta enzima: riñón, páncreas, hígado, intestino, próstata, bazo, pulmón. En hígado se localiza en: membranas REL, microsomas, conductos biliares.

Microsómica: inducible por alcohol y fármacos (anticonvulsivantes, warfarina, estrógenos, etc).

GGT/FAL > 2.5: altamente sugestivo de alcohol.

Vida media: 28 días.

5-nucleotidasa (5-NT)

Es una FAL presente en muchos tejidos pero que aumenta significativamente sólo en las enfermedades del hígado. Es útil para certificar el origen hepático o extrahepático de la FAL.

FAL aumentada con GGT normal	FAL normal con GGT aumentada	FAL y GGT aumentadas
Situaciones no patológicas Tercer trimestre del embarazo Etapas de crecimiento Luego de una comida grasa (grupo sanguíneo B o O) Mujeres post menopáusicas Forma familiar benigna	Extra hepática Pancreatitis aguda Insuficiencia renal crónica EPOC Diabetes Hipertiroidismo AR	FAL > 5 veces VN Tumores hepáticos: primarios / MTS (junto con LDH aumentada y bilirrubina normal sugieren patrón infiltrativo maligno) Obstrucción biliar: colangiocarcinoma, cáncer de páncreas, litiasis coledociana
Situaciones patológicas Extrahepático (enfermedades óseas) Hiperparatiroidismo secundario Enfermedad de Paget Hepático (colestasis con GGT normal) Colestasis benigna recurrente Colestasis por estrógenos Colestasis gravídica Colestasis intrahepática familiar progresiva	Hepáticas Sin daño hepático: Inducción enzimática (ej. alcohol) Con daño hepático: Importante en pediatría (FAL pierde valor)	FAL < 5 veces VN • CBP • CEP • Hepatotoxicidad por fármacos

3) Patrón mixto

Cuadro que se presenta con aumento de transaminasas en enfermedades colestásicas o ante un aumento de FAL en enfermedades hepatocelulares.

Hay que jerarquizar anamnesis y examen físico. Se ve frecuentemente en lesiones hepáticas por fármacos y síndromes de superposición (hepatitis autoinmune + CBP o CEP).

4) Hiperbilirrubinemia

Bilirrubina > 1.2 mg/dl

Aislada

• **Bilirrubina indirecta**

- Hemólisis
- Cirrosis avanzada
- Defectos hereditarios (síndrome de Gilbert y de Crigler Najjar)

• **Bilirrubina directa**

- Trastornos del metabolismo (enfermedad de Dubin Jonson y de Rotor)

Asociada a aumento enzimático

Hiperbilirrubinemia en enfermedades hepatocelulares

Disminución de la masa funcional hepática

Hiperbilirrubinemia en enfermedades colestásicas

- Ductopenia
- Obstrucción biliar

Hiperbilirrubinemia desproporcionada al aumento enzimático

- Hepatitis alcohólica
- Sepsis
- Congestión hepática severa (pericarditis constrictiva, valvulopatía tricuspídea, etc)

5) Alteración de las pruebas de función hepática de producción o excretora

Tiempo de protrombina (TP)

Mide actividad de factores I, II, V, VII y X. Los factores II, VII, IX y X son activados por la vitamina K. Vida media: 48 hs. Antes de plantear su déficit por causa hepática, descartar:

Deficiencia de vitamina K: factor V normal.

Causas: colestasis, malabsorción, déficit nutricional, toma de ATB que alteren la flora intestinal.

CID: factor VIII bajo.

Albúmina

Nivel < 3 mg/dl: enfermedad parenquimatosa hepática. Evalúa severidad de la cirrosis. Vida media: 20 días. Hipoalbuminemia de causa no hepática: enteropatía perdedora de proteínas, síndrome nefrótico, malnutrición.

Colesterol

Aumenta en colestasis crónicas. Disminuye en insuficiencia hepatocelular, ayuno, desnutrición y sepsis.

Pseudocolinesterasa

Vida media: 10-13 días. Marcador útil en insuficiencia hepatocelular subaguda y crónica.

¿Cuándo repetir el hepatograma?

- Resultado cercano al valor normal
- Alteración de un componente aislado
 - Sospechar error de laboratorio
 - Origen extrahepático
- Informe sin adjuntar el valor normal

Bibliografía

1. Díez-Vallejo J, Comas-Fuentes A. Asymptomatic hypertransaminasemia in patients in Primary Care. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011 Oct; 103 (10): 530-5.
2. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ.* 2005 Feb 1; 172 (3): 367-79.
3. Cuadrado A, Crespo J. Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004 Jul; 96 (7): 484-92, 492-500.
4. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Chronological Development of Elevated Aminotransferases in a Nonalcoholic Population. *Hepatology.* 2005 Jan; 41 (1): 64-71.
5. Pratt DS, Kaplan M. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000 Apr 27; 342 (17): 1266-71.
6. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, et al. Serum Activity of Alanine Aminotransferase (ALT) as an Indicator of Health and Disease. *Hepatology.* 2008 Apr; 47 (4): 1363-70.
7. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. *Diseases of the Liver and Biliary System.* (Ed. 9) Chapter 2; Laboratory Tests. Pag 52-80. 2007.
8. Timothy J. Pruebas bioquímicas hepáticas. *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas;* 7ª ed. Cap. 64; pág: 1300-1313. 2004.
9. Othmani S, Bahri M. Interpretation of hypertransaminasemia. *Med.* 2002. Mayo; 80(5):236-44.

COLESTASIS

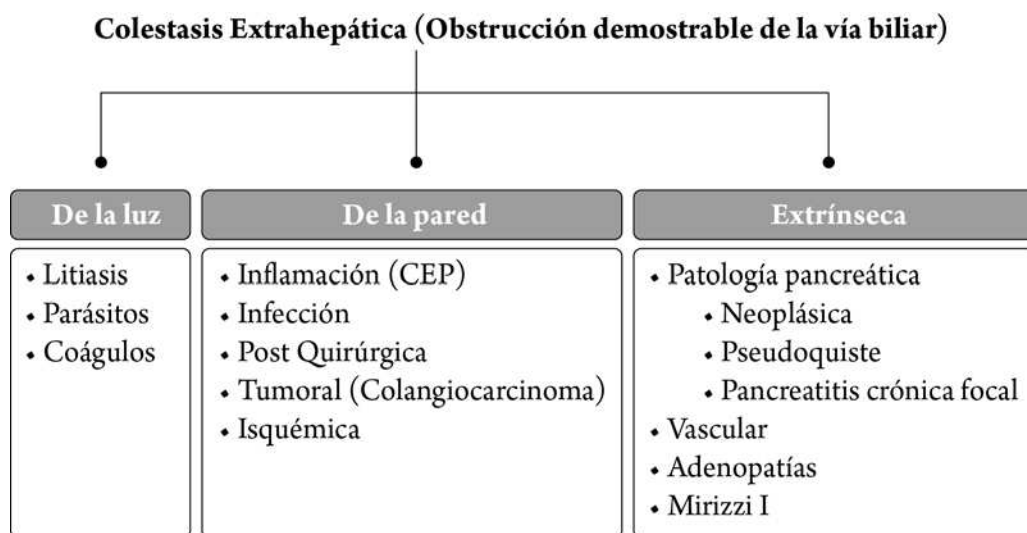
Autores: Roberto Barros, Sebastián Esteves

Definición – Generalidades

- El término **colestasis** comprende todas las situaciones en las cuales existe un impedimento al flujo normal de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno.
- Puede ser clínicamente evidente o bien ser asintomática y constituir un hallazgo de laboratorio.
- Debemos diferenciar ictericia de colestasis:
 - Ictericia es la coloración amarillenta de piel, mucosas y fluidos corporales debida al exceso de bilirrubina. Clínicamente es detectable si la bilirrubinemia es superior a 2-3 mg/dl. Constituye uno de los signos sugestivos de colestasis, pero la bilirrubina puede estar aumentada por diversas causas (prehepáticas - hepáticas - post hepáticas).

Clasificación etiológica

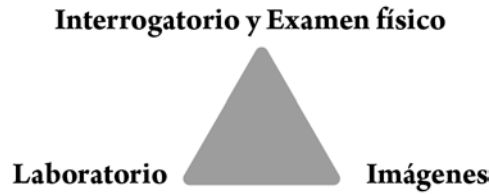
La presencia o ausencia de un impedimento mecánico al flujo normal de bilis, demostrable mediante métodos de imágenes convencionales (ecografía; tomografía; colangio resonancia magnética), divide la colestasis en 2 grandes grupos: INTRAHEPÁTICA y EXTRAHEPÁTICA.



Colestasis Intrahepática

Agudas/Subagudas	Crónicas
• Toxicidad por drogas • Hepatitis virales colestásicas (HAV, HBV, HCV, virus no Hepatotropos) • Hepatitis alcohólica • Colestasis del embarazo • Colestasis benigna recurrente	• Hepatopatías autoinmunes (CBP; CEP; Hepatitis Autoinmune) • Colestasis congénitas • Infiltración tumoral - Linfoma • Infecciosas (TBC, MAC, Micosis, Lepra, Brucelosis) • Sarcoidosis • Amiloidosis

Diagnóstico



Interrogatorio y Examen Físico

- Asintomática (Alteraciones de laboratorio)
- Prurito
- Astenia
- Ictericia.
- Hipo / Acolia
- Pigmentación de la piel (crónico)
- Xantomas en piel (crónico). Alrededor de los ojos, orejas, tórax, superficies extensoras de los miembros
- Esteatorrea (por deficiencia de sales biliares a nivel intestinal)
 - Pérdida de peso
 - Osteoporosis (déficit de Vitamina D y calcio)
 - Coagulopatías (déficit de factores de coagulación)

Laboratorio

Incremento en plasma de todos los componentes de la bilis.

• Fosfatasa Alcalina (≥ 3 veces el valor normal)* • Gamma GT* • 5' Nucleotidasa* • Bilirrubina Conjugada • Colesterol total • Lipoproteínas anormales (Lecitina) • Sales Biliares conjugadas		(AUMENTADAS)
- *Enzimas de Ductos Biliares

Colestasis e hipertransaminasemia: las transaminasas son enzimas que se elevan típicamente en los cuadros de injuria del hepatocito (citólisis). Los cuadros de colestasis suelen acompañarse también de hipertransaminasemia, condicionando en algunos casos confusión con respecto al patrón dominante en el hepatograma (colestasis vs. citólisis). Para una diferenciación práctica se proponen los siguientes puntos:

- **Patrón de colestasis:**
 $FAL \geq 2 \text{ veces VN} + TGP / FAL \leq 2$.
- **Patrón de citólisis:**
 $TGP \geq 2 \text{ veces VN} + TGP / FAL \geq 5$.
- **Patrón mixto:**
 TGP / FAL entre 2 y 5.

Estudios por Imágenes

- Ecografía abdominal
- TAC - TAC helicoidal
- Colangiografía resonancia (CRM)
- Ecoendoscopia (EE)
- Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE)
- Colangiografía transhepática retrógrada

Ecografía abdominal

- Ventajas: sensibilidad de 55 a 90 % y especificidad de 80 a 95 % para detectar obstrucción o dilatación de la vía biliar. No invasiva y bajo costo.
- Desventajas: el aire del duodeno impide visualizar adecuadamente el colédoco distal y el páncreas.

Tomografía Axial Computada / TAC Helicoidal

- Ventajas: evalúa lesiones por fuera de la vía biliar y del hígado. Tiene mejor capacidad diagnóstica que la ecografía para detección de obstrucción y su nivel, cuando la lesión es baja y no hay dilatación.
- Desventajas: dificultosa identificación de litiasis sin calcio. Alto costo.

Colangiografía resonancia nuclear magnética

- Ventajas: alternativa a la CPRE. Sensibilidad y especificidad del 90 a 100 % para coledocolitiasis y estenosis. Visualiza litiasis de hasta 4 mm.
- Desventajas: es cara, no diferencia litiasis pequeña de tumor, barro, coágulo o parásito. No es terapéutica. No visualiza adecuadamente los conductos biliares intrahepáticos. No reemplaza a la ecografía o TAC en la evaluación inicial.

Ecoendoscopia:

- Ventajas: tiene igual capacidad diagnóstica que la CPRE para el hallazgo de litiasis coledociana. Visualiza tumores del páncreas menor a 3 cm.
- Desventajas: semi-invasiva, no es terapéutica.

Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada: CPRE

- Ventajas: permite la visualización directa del árbol biliar. Útil en sospecha de colelitiasis, permite su extracción. GOLD STANDARD para determinación de obstrucción extrahepática de vía biliar.
- Desventajas: costosa, invasiva.
- Riesgos: Mortalidad: 0.2 % - Pancreatitis: 3 % - Hemorragia - Colangitis.
- Dado el alto rédito diagnóstico de los métodos no invasivos y semi-invasivos la CPRE se indica con fines estrictamente terapéuticos.

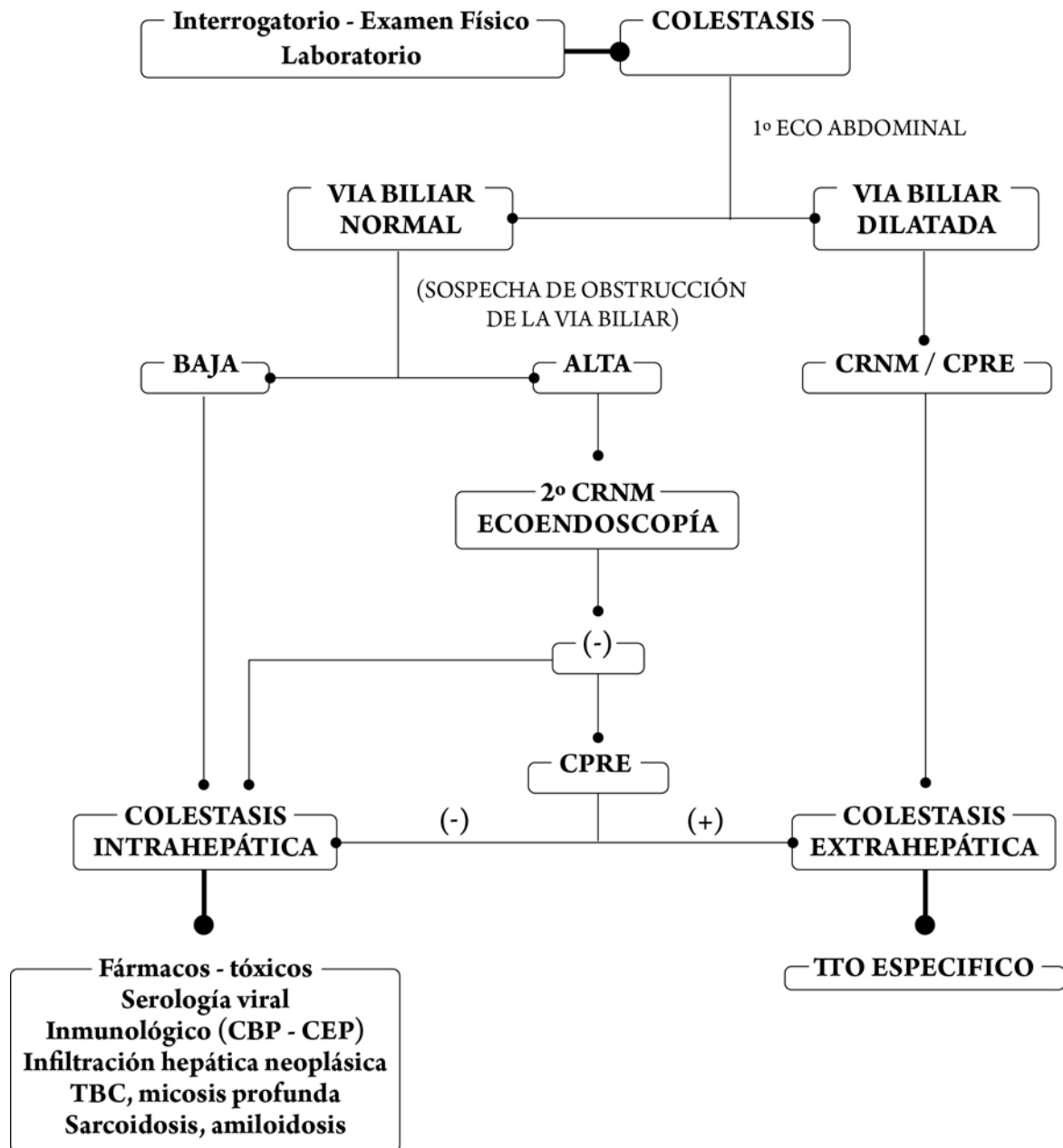
Colangiografía transparietohepática

- Ventajas: sensibilidad y especificidad del 100 % para detección de obstrucción biliar. Es particularmente útil cuando la obstrucción es proximal al conducto hepático común o hay imposibilidad anatómica de realizar CPRE.
- Desventajas: técnicamente es limitada cuando no hay dilatación del árbol biliar intrahepático. Es costosa y su morbilidad es similar a la CPRE.

Estudio	Sensibilidad	Especificidad	Morbilidad	Morbilidad
Ecografía	55 - 91	82 - 95	-	-
Tomografía	63 - 96	93 - 100	-	-
ERCP	89 - 98	89 - 100	3	0,2
PTC	98 - 100	89 - 100	3	0,2
CRNM	82 - 100	92 - 98		
Biopsia hepática			0,5	0,1

Enfoque diagnóstico del paciente con colestasis

- El diagnóstico de colestasis se realiza mediante interrogatorio, examen físico y examen de Laboratorio.
- Es esencial determinar si existe o no dilatación de la vía biliar.
- Las causas de este síndrome, son divididas en Intra y Extrahepática, basándose en la presencia o ausencia de un impedimento mecánico al normal flujo de bilis demostrable mediante métodos de imágenes convencionales.
- El primer método por imágenes a solicitar es la ecografía abdominal.
- Los métodos diagnósticos posteriores se basan en la sospecha clínica de patología de la vía biliar extra hepática.



Bibliografía:

1. McGill JM, and Kwiatkowski AP. Cholestatic Liver Diseases in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*. May 1998; Vol 93, No. 5: 684-691.
2. Balistreri W; Bezerra J.; Jansen P.; et al. Intrahepatic Cholestasis: Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases Single-Topic Conference. *Hepatology* 2005; Vol. 42, No. 1: 222-235.
3. Kaplan MM, and M. Gershwin E. Review: Primary Biliary Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*. September 2005; Vol 353:1261-73.
4. Kuntz E, Kuntz HD. *HEPATOLOGY PRINCIPLES AND PRACTICE*. 2006; 2nd Edition. Cap 13 : 228-241.
5. Heathcote J. E. *Diagnosis and Management of Cholestatic Liver Disease*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; Vol S:776-782.

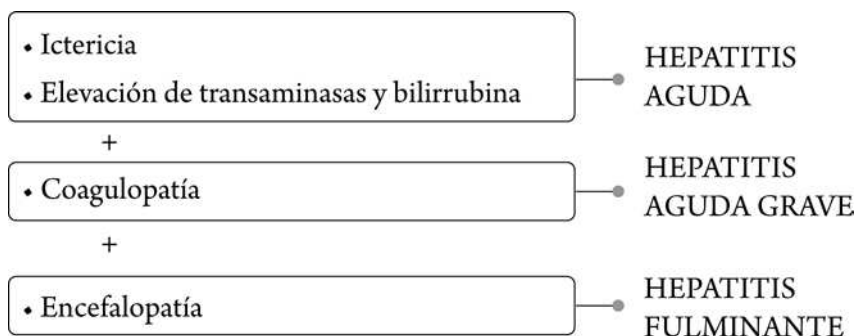
FALLA HEPÁTICA AGUDA

Autoras: Agustina Redondo, Viviana Macarrone

Definición

Síndrome clínico desencadenado por diversas etiologías caracterizado por la pérdida abrupta de la función hepatocelular que se expresa con ictericia, encefalopatía y coagulopatía.

Conceptos



Este cuadro clínico se desarrolla en un período menor a 26 semanas.

Puede ocurrir en 3 situaciones diferentes:

- En un hígado previamente sano
- Hepatopatía crónica que sufre una reactivación: hepatitis B, hepatitis autoinmune y enfermedad de Wilson
- Hepatopatía crónica más hepatopatía aguda sobreagregada: por ejemplo hepatitis B crónica + sobreinfección por virus delta, cirrosis + hepatitis aguda viral, hepatitis alcohólica

Clasificación:

Existen distintas clasificaciones en relación al tiempo transcurrido entre la ictericia y la aparición de encefalopatía. Este intervalo constituye un factor pronóstico independiente

• Bernau et al

Falla hepática fulminante (FHF): intervalo ictericia-encefalopatía: 0-14 días

Falla hepática subfulminante (FHSF): intervalo ictericia-encefalopatía 15-90 días (2-12 semanas)

• O'Grady et al

Falla hepática hiperaguda: intervalo ictericia-encefalopatía menor a 7 días

Falla hepática aguda: intervalo ictericia-encefalopatía entre 1 y 4 semanas

Falla hepática subaguda: intervalo ictericia-encefalopatía entre 5 y 12 semanas

Enfermedad hepática de comienzo tardío a partir de la 12ª semana (hasta semana 26)

Enfoque Diagnóstico

1. Diagnóstico de falla hepática aguda (FHA)
2. Determinar si la FHA ocurre sobre un hígado sano o previamente enfermo (parámetros clínicos, laboratorio e imagenológicos)
3. Investigar la etiología
4. Evaluar complicaciones
5. En nuestro medio el contacto con el centro de trasplante debe iniciarse cuando el paciente se presenta como hepatitis aguda grave

Métodos complementarios

- Laboratorio completo
- Proteinograma electroforético
- Nomoionograma
- RX de tórax
- ECG
- Ecografía abdominal
- Hemostasia: TP, RIN, recuento plaquetario, tiempo de sangría
- Dosaje de factor V y VII
- Dosaje de factor VIII si se sospecha CID
- Dímero D
- Hemocultivo – urocultivo

Tiempo de protrombina alterado: diagnóstico diferencial

	TP	FACTOR V	FACTOR VIII
DEFICIT VIT K	ALTERADO	NORMAL	NORMAL
FALLA HEPATICA	ALTERADO	DISMINUIDO < 50%	NORMAL O DISMINUIDO
CID	ALTERADO	DISMINUIDO < 50%	DISMINUIDO

Diagnóstico Etiológico

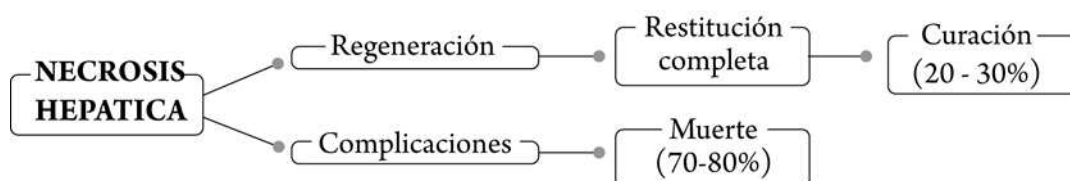
La prevalencia etiológica varía según el área geográfica, por influencia de varios factores como socio-económicos, étnicos, etc. En nuestro medio predominan las causas indeterminadas o idiopáticas (34 %).

La identificación de la etiología modifica la historia natural y tiene implicancias pronósticas ya que permite, en ciertas causas, establecer una terapéutica específica.

Etiología (Argentina)	Solicitar
Indeterminada (34 %)	Biopsia Hepática
Autoinmune (29%)	FAN-AMA-LKM1 Biopsia Hepática
Virales: • Hepatitis por virus B (22 %) • Hepatitis por virus A (2 %) • Co-infección/super-infección HBV-HDV • Hepatitis por virus E • HCV (infrecuente) Coinfección con HIV, HBV • HSV tipo 1 y tipo 2 • VZV, EBV, CMV	Proteínograma electroforético Serología VHB: AgsHBV- IgMAc- CViral Serología VHA (IgM HVA) Embarazadas. Serología VHE Inmunocomprometidos. IgM HSV
Hepatotoxicidad por drogas (9 %)	Dosaje plasmático cuando se dispone Isoniazida , Macrólidos, Ac. valproico, Sulfamidas , acetoaminofeno y AINES-TARV (nevirapina, nelfinavir, abacabir), talidomida, AZA o 6mercaptopurina, estatinas, amoxicilina-ácido clavulánico, Fenitoína etc.
Hepatitis isquémica	Fallo multiorgánico, IC
Embarazo	Síndrome HELLP- Laboratorio sérico y orina
Tóxica	Cocaína, Anfetaminas, Hierbas Naturales, Amanita phalloides. Laboratorio y dosaje
Wilson	Mortalidad 100% sin THO (hiperaguda) Ceruloplasmina- Cupruria orina 24 hs
Otras: Linfoma, MTS hepática Síndrome de Budd-Chiari	Biopsia hepática-ecografía Clínica (hepatomegalia, ascitis) Ausencia VSH en ecodoppler

La biopsia hepática se realiza preferentemente vía transyugular (menor tasa de sangrado que la vía percutánea)
Indicación: sospecha de HAI, hepatitis por virus no hepatotropos, metástasis, linfoma e indeterminada

Historia Natural de la Hepatitis Fulminante



Complicaciones:

- **Infecciones:** El 90% de los pacientes con FHA presentan durante la evolución infecciones que se manifiestan en forma de SIRS o sepsis. Neumonías, ITU, bacteriemias, infecciones asociadas a cateter son las de mayor frecuencia. Predominan las infecciones bacterianas (Cocos positivos y BGN) y fúngicas 30% (*Cándida spp*). Sólo el 25% presentan rescate bacteriológico en hemocultivos. Las infecciones micóticas son subdiagnosticadas y son importantes en pacientes con deterioro renal, antibioticoterapia prolongada, progresión de encefalopatía. Se debe vigilar periódicamente al paciente con la clínica, recuento de glóbulos blancos, RX tórax, y ante alta sospecha de infección realizar nuevos cultivos e iniciar tratamiento empírico con antibióticos (cefotaxima + vancomicina o Tazonan + vancomicina). Si en 48 hs no presenta mejoría clínica se inicia terapéutica anti fúngica.
- **Edema cerebral e Hipertensión endocraneana:** Tasa de mortalidad 25%. Secundario a vasodilatación de circulación cerebral por citokinas, incremento de amoníaco y aumento de metabolitos de glutamina circulantes.
- **Encefalopatía con o sin signos de foco:** debe ser estudiado con TC para descartar hematoma o hemorragia intraparenquimatosa secundaria a Coagulopatía.
- **Cardiopulmonares:** Edema pulmonar, síndrome de distress respiratorio del adulto
- **Insuficiencia renal aguda:** En FHA secundaria a acetoaminofeno 50% cursan con IRA. Se pueden combinar mecanismos como nefrotoxicidad directa por fármacos o necrosis tubular aguda por isquemia secundaria a vasodilatación.
- **Alteraciones nutricionales:** Reducción de síntesis hepática. Estado hipercatabólico. Hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia.
- **Coagulopatía:** Factor pronóstico de severidad. Multifactorial. Cursa con disminución de los factores procoagulantes (factor II-V-VII-X) con baja producción de proteínas anticoagulantes (proteína C-S- antitrombina III). Alteración de fibrinólisis, trombocitopenia cualitativa y cuantitativa. Se presentan como hemorragias menores (50%) o mayores (5%) espontáneos (50-70%), sangrados post-procedimiento (venopunturas, PBH, etc) y relacionados al trasplante hepático.

Factores Pronósticos

No deben utilizarse para indicar a quien y cuando derivar, se utilizan en centros de trasplante y ayudan a determinar en forma temprana la necesidad o no de trasplante hepático urgente.

Criterios de selección de King's college para TH

Alta especificidad con baja sensibilidad. Se estima una sobrevida < 15% sin trasplante si reúnen los criterios

Relacionados al acetoaminofeno (Dentro de las primeras 24 hs)	No relacionados al acetoaminofeno
• Acidosis-PH<7.3 independientemente el grado de encefalopatía ó • Tiempo de protrombina > 100 seg (RIN >6.5) con creatinina > 3 mg % en pacientes con encefalopatía grado III-IV	• Tiempo de protrombina > 100 seg (RIN > 6.5) independientemente el grado de encefalopatía ó • 3 de los nombrados criterios independientemente el grado de encefalopatía • Edad: < 10 años / >40 años • Tiempo de protrombina > 50 seg • Bilirrubina > 3 mg % • Intervalo ictericia- encefalopatía > 7 días • Etiología indeterminada, secundario a halotano o

Criterios de selección de Clichy

- Presencia de encefalopatía III-IV con Factor V < 30%
- Edad < 30 años con niveles de Factor V < 20 %
- Edad > 30 años con niveles de Factor V < 30 %

Score de Meld: (utiliza los siguientes parámetros)

- Creatinina plasmática (mg/dl)
- Bilirrubina total (mg/dl)
- RIN

Tratamiento

Todo paciente con diagnóstico de falla hepática aguda debe ser internado en unidad de cuidados intensivos y presentado a unidad de trasplante correspondiente al momento del diagnóstico

Tratamiento general

Soporte hemodinámico: Expansión con coloides y cristaloides para mantener la perfusión periférica. Objetivo: TAM > 60 mmHg y diuresis 0.5 ml/h.

Requerimiento nutricional: Nutrición enteral precoz (parenteral en caso de contraindicación). Objetivo: 35-50 Kcal/kg/d. Control estricto de glucemias cada 4 hs. PHP con D5% o D10% más 1 ampolla de CLNA al 20 % Control Metabólico: Hipoglucemias. Acidosis láctica

Afectación SNC: Evitar el edema cerebral ya que es responsable del 50% de la mortalidad:

- ARM, Manitol, cabecera 30°, hiperventilación.
- Monitoreo de PIC: mejor manejo clínico (manejo de PIC y PPC, monitoreo de vitalidad neurológica).

Coagulopatía

Indicación de corrección con PFC: sangrado mayor activo, previo a procedimiento invasivo. (15 a 20 ml/kg en primera hora, controlar a los 10 min con TP ≥ 60%)

Indicación de transfusión de plaquetas: sangrado mayor activo con recuento de plaquetas < 50.000/mm³ y procedimiento invasivo + recuento de plaquetas < 60.000/mm³ (1 U cada 10 kg de peso corporal)

ATB empíricos: Indicaciones

- Deterioro progresivo del sensorio o encefalopatía grado III- IV
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
- Signos clínicos o de laboratorio de infección.

Profilaxis de hemorragia digestiva por stress: AntiH2 o IBP

Insuficiencia renal: Identificar etiología

Manejo: Expansión con coloides según presión venosa central (PVC) y diuresis. Inotrópicos (dopamina, noradrenalina) para mantener perfusión renal.

Terapia de reemplazo, en caso de estar indicado

Tratamiento específico: (ninguno de estos debe demorar el contacto con un centro de trasplante)

Intoxicación con acetoaminofeno: (consumo hasta > 10 gr). Dentro de las primeras 4 hs carbón activado 1 g/kg. N-acetilcisteína por VO, dosis de carga 140 mg/kg, dosis de mantenimiento 70 mg/kg cada 4 hs hasta completar 17 dosis. Tendría mayor efecto protector de la función hepática durante las primeras 24 hs de evolución.

Intoxicación con Amanita Phalloides: Lavado gástrico. Carbón activado. Penicilina G 300.000 U a 1.000.000 U por día + Silimarina 30 a 40 mg/kg/día por 4 días

FHA por virus de la Flia herpes virus: Aciclovir

Enfermedad de Wilson: Remover el cobre con hemofiltración continua o plasmaferesis.

Hepatitis autoinmune: Prednisolona 60 mg/día

Hepatitis por virus B: Lamivudina

Hígado graso del embarazo: Interrupción inmediata del embarazo.

Síndrome de Budd Chiari: Iniciar tratamiento anticoagulante, estudiar trombofilias, descartar una neoplasia antes de indicar trasplante hepático

Trasplante hepático Ortotópico (THO)

Demostó mejorar marcadamente la sobrevida, con mayor beneficio en pacientes con FHA no relacionada a acetaminofeno.

Factores pronósticos de sobrevida post-trasplante hepático emergencia:

- Edad (> 50 años tienen mas doble mortalidad POP)
- Severidad enfermedad previa al trasplante
- Naturaleza injerto

Indicaciones de TH de emergencia

- EH grado III / IV (hipertensión endocraneana > riesgo de herniación Cerebral)
- Empeoramiento de la falla hepática luego de una mejoría inicial
- Ausencia de mejoría después de 72 hs de tratamiento conservador en FHSF con EH grado I o II

Contraindicaciones de TH

- Daño cerebral irreversible
- Patología oncológica extrahepática en estadio avanzado
- Sepsis no controlada
- Relativas:
 - Abuso de sustancias
 - Desórdenes psiquiátricos

Otros tratamientos

Sistema MARS (Sistema recirculante adsorbente molecular): Se considera una terapia de sostén hasta la recuperación funcional hepática o hasta el trasplante. Consiste en un dispositivo de diálisis con albúmina extracorpórea para la remoción de sustancias neurotóxicas y vasoactivas.

Recordar derivar a Centro de Trasplante Hepático todo paciente con diagnóstico de hepatitis aguda grave o con signos de mal pronóstico (Bilirrubina total >15mg %)

Bibliografía:

1. Bridging Therapies and liver transplantation in acute liver failure. *Scandinavian Journal of surgery* 2011;100:8-13
2. Management of acute liver failure. Stravitz R et al *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:542-553
3. Acute liver failure. Bernal W. et al. *Lancet* 2010;376:190-201
4. Etiologies of acute liver failure. Lee W. et al *Current opinion in critical care* 2008;14:198-201
5. Coagulopathy of acute liver failure. Muñoz S et al.
6. Schiffs disease of the liver. Schiff E. et al 2010 *Cap. 25*:1090-1098
7. Review article: the current management of acute liver failure. Craig D, Lee A, Hayes. et al *Aliment Pharmacol Ther* 2010 31, 345–358
8. Treatment of liver diseases. Arroyo V, Abrales J; Gines P et al *Barcelona* 2009.
9. Acute Liver Failure Due to Drugs. Fontana R. *Semin Liver Dis* 2008;28:175–187
10. Intensive Care of Patients With Acute Liver Failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. Stravitz R, Andreas H. Kramer, MD *Crit. Care Med.* 2007; 35 (11):2498-2508
11. Management of acute liver failure. Poisson J and Lee W. *Hepatology*, 2005 ;41:144-151
12. Acute liver failure: current management and future prospects. Rajiv J. *Journal of hepatology*, 2005; 42:101-113
13. Silva M. Insuficiencia hepática aguda. Silva M. *Terapia Intensiva* 3ª edición. Editorial Médica Panamericana 2006;VII:674-681

CIRROSIS

Autores: Sebastián A. Carrica, Paula Chavero

Definición

La cirrosis hepática es el estadio final de las enfermedades hepáticas crónicas, caracterizada por fibrosis y nódulos de regeneración lo cual compromete en forma arquitectural y hemodinámica la funcionalidad hepática, y asociada o no a hallazgos clínicos de hipertensión portal y defectos en la síntesis hepática.

Etiología

Causas de fibrosis y cirrosis

1. Fibrosis presinusoidal

Esquistosomiasis
Fibrosis portal idiopática

2. Fibrosis parenquimatosa

A. Fármacos y tóxicos

Alcohol
Metotrexato
Isoniazida
Vitamina A
Amiodarona
Maleato de perhexilina
Alfa metil dopa
Oxifenisantina

B. Infecciones

Virus de la Hepatitis B o C
Brucelosis
Equinococosis
Sífilis congénita o terciaria

C. Enfermedades autoinmune

Hepatitis autoinmune

D. Trastornos vasculares

Congestión pasiva crónica
Telangiectasia hemorrágica hereditaria

E. Enfermedades metabólicas/genéticas

Enfermedad de Wilson
Hemocromatosis
Deficiencia de alfa 1 antitripsina
Trastorno del metabolismo de los carbohidratos
Trastorno del metabolismo de los lípidos
Defectos del ciclo de la urea
Porfirias
Trastorno del metabolismo de los aminoácidos
Trastornos de los ácidos biliares

F. Obstrucción biliar

Cirrosis biliar primaria
Cirrosis biliar secundaria
Fibrosis quística
Atresia biliar/hepatitis neonatal
Quistes biliares congénitos

G. Idiopáticas/misceláneas

Esteatohepatitis no alcohólica
Cirrosis infantil india
Enfermedad granulomatosa hepática
Hígado poliquístico

3. Fibrosis postsinusoidal

Enfermedad venooclusiva

Cerca de la mitad de los pacientes tienen más de una etiología asociada.

En Argentina las causas más frecuentes son: VHC, alcohol, cirrosis criptogénica y hepatitis autoinmune.

Diagnóstico

El diagnóstico de cirrosis se basa en criterios clínicos, bioquímicos, imagenológicos, endoscópicos e histológicos.

Criterios clínicos (S70%, E100%)

Estos se pueden agrupar:

- Indicadores de consumo de alcohol crónico: hipertrofia parotídea, rinofima, neuropatía periférica, contractura palmar de Dupuytren
- Síntomas sistémicos asociados a cirrosis: fatiga crónica, calambres musculares, insomnio, impotencia sexual, disminución de la libido
- Indicadores de hiperestrogenismo: eritema palmar, arañas vasculares, telangiectasias, hipogonadismo, pérdida de vello corporal, distribución ginecoide del vello en hombres, ginecomastia, amenorrea, dismenorrea
- Indicadores de Hipertensión Portal (HTP): ascitis, circulación colateral, esplenomegalia, várices esofágicas, colopatía de HTP, hemorroides externas
- Indicadores cirrosis descompensada: HDA variceal, encefalopatía hepática, ascitis, síndrome de repercusión general (HCC), ictericia

Criterios bioquímicos

- Indicadores de HTP:
 - Pancitopenia (plaquetopenia/leucopenia)
 - Hipergammaglobulinemia policlonal
- Indicadores de Fibrosis hepática:
 - Índice TGO/TGP entre 1 y 2
- Indicadores de Insuficiencia hepática:
 - Protrombina, factor V, albúmina, bilirrubina, colesterol, colinesterasa
- Indicadores de disfunción circulatoria:
 - Sodio sérico/urinario, creatinina sérica

Criterios ecográficos (S85-90%)

- Indicadores de fibrosis avanzada/cirrosis hepática:
 - Estructura heterogénea o hiperecogénica
 - Bordes irregulares, nodular
 - Hipertrofia del lóbulo caudado (>3,5 cm)
 - Afinamiento de las venas suprahepáticas
 - Disminución del lóbulo cuadrado (segmento IV) < 3 cm
 - Tamaño puede estar aumentado o disminuido
- Indicadores de HTP:
 - Esplenomegalia (volumen >350 cc)
 - Calibres de las venas esplénica y porta (relación con maniobra de Valsalva e inspiración)
 - Ascitis
 - Circulación colateral (ej. shunt esplenorrenal, permeabilidad de la vena umbilical)
 - Cavernomatosis
 - Doppler:
 - Dirección del flujo (hepatópeto o hepatófugo)
 - Aplanamiento de la onda de flujo
 - Trombosis de la vena porta o suprahepáticas

Criterios endoscópicos

- Várices esofágicas
- Várices esófago-gástricas
- Várices gástricas aisladas
- Gastropatía de HTP leve o severa
- Várices intestinales y ano-rectales

Criterio histológico

La punción biopsia hepática (PBH) no se utiliza para hacer el diagnóstico de cirrosis.

Indicaciones actuales:

- Insuficiencia de órganos con indicación de trasplante (ej. intestino)
- Duda diagnóstica

Histológicamente se caracteriza por fibrosis y nódulos de regeneración.

Clasificación

A. Compensada

Curso asintomático, larga evolución y excelente sobrevida.

B. Descompensada

Presencia de alguna de las complicaciones mayores.

- Ascitis
- Hemorragia variceal
- Encefalopatía hepática

Estadificación (D'Amico 2006)

Probabilidad al año			
Estadío	Definición	Muerte	Cambio de estadío
Cirrosis compensada			
Estadío 1	No várices No ascitis	1%	11%
Estadío 2	Várices No ascitis	3,4%	10%
Cirrosis descompensada			
Estadío 3	Várices Ascitis	20%	7,6%
Estadío 4	Sangrado Ascitis	57%	-

Determinación de la severidad

La severidad se puede determinar a través de distintos factores pronósticos:

- Aparición de complicaciones
 - Ascitis
 - Infecciones (PBE, urinaria, pulmonar)
 - Hemorragia digestiva por HP
 - Encefalopatía hepática
 - Síndrome hepatorenal tipo 1 y 2
 - Síndrome hepatopulmonar
 - Hiponatremia dilucional
 - HCC
- Factores independientes (RIN, FV)
- Modelos pronósticos
 - Child-Pugh
 - MELD

Score de Child-Pugh

Ventajas: es un modelo pronóstico validado para distintas causas de cirrosis, dinámico, sencillo, se aplica en la decisión de tratamiento de HCC.

Desventajas: variables sometidas a subjetividad (EH y ascitis), las 5 variables presentan el mismo peso pronóstico, no tiene en cuenta otras variables de peso (ej creatinina).

Puntos	1	2	3
Encefalopatía hepática (grados)	No	I y II	III y IV
Ascitis	No	Leve	Moderada/Severa
Albúmina (g/dL)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
(Enf. Colestásica)	(4-6)	(4-6)	(>10)
△ tiempo de protrombina	<4 seg	4-6 seg	>6 seg
(concentración de protrombina)	(>50%)	(50-35%)	(<35%)

Categorías: Child A= 5-6 puntos, Child B= 7-9 puntos y Child C= 10-15 puntos.

Score MELD (*model of end-stage liver disease*)

Es un score pronóstico que utiliza como variables la creatinina, bilirrubina y RIN. Determina la mortalidad a corto plazo (3 meses) por lo cual es el score que se usa en la distribución de órganos para el trasplante hepático. Existen distintas variantes de MELD como el MELD sodio, el Δ MELD (diferencia entre el MELD actual y el de 30 días antes), MELD XI (excluye RIN, se lo utiliza en pacientes cirróticos anticoagulados).

Ventajas: son variables objetivas, cuantitativas y reproducibles.

Desventajas: a pesar de tener variables objetivas existen diferencias en las determinaciones de laboratorio, podría subestimar algunas complicaciones (síndrome hepatopulmonar, hipertensión porto-pulmonar, ascitis refractaria, etc). Se calcula mediante una fórmula que se puede obtener en el siguiente enlace:

<http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>

Al ingresar los datos se debe tener en cuenta que los valores de bilirrubina, creatinina y RIN <1 deben ser redondeados a 1 y que a pacientes en hemodiálisis se les otorga valor de creatinina de 4. El resultado es una escala continua de 6 a 40.

Manejo: cirrosis compensada

Objetivos

- Evitar el desarrollo de complicaciones
- Control de la noxa causal
- Evitar la exposición de otro mecanismo de injuria hepática
- Detección temprana de HCC

Recomendaciones

- Abstinencia de alcohol
- Restricción de Sodio (78 meq/día= <5 g/día)
- Evitar drogas nefrotóxicas (AINEs, IECA, ARA2)
- Asegurar buena nutrición
- Vacunación (contra VHB, VHA, gripe, neumococo)
- Tratamiento relacionado a la etiología
- Recomendaciones de acuerdo a etiología
 - Exposición en VHC/VHB
 - Contacto con centro de rehabilitación en alcoholismo crónico y adicciones

Seguimiento

Se recomienda evaluación cada 6 meses.

- Interrogatorio y examen físico
- Laboratorio (hemograma, hepatograma, coagulograma, ionograma sérico y urinario)
- α- Feto Proteína
- Ecografía abdominal
- Endoscopia digestiva alta
 - Al momento del diagnóstico
 - Ausencia de várices: cada 2-3 años

- Várices esofágicas chicas: cada 1-2 años
- Várices esofágicas grandes o gástricas: cada 1 año
- Várices erradicadas: cada 1 año

En los capítulos subsiguientes se desarrollarán las principales complicaciones de la cirrosis.

Bibliografía:

1. Garcia-Tsao G, Lim JK; Members of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jul;104(7):1802-29
2. Schiff E.R. Fibrosis hepática. *Higado*. Ed Marban. 9° Ed. 2007
3. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008 Feb;28(1):110-22
4. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):838-51

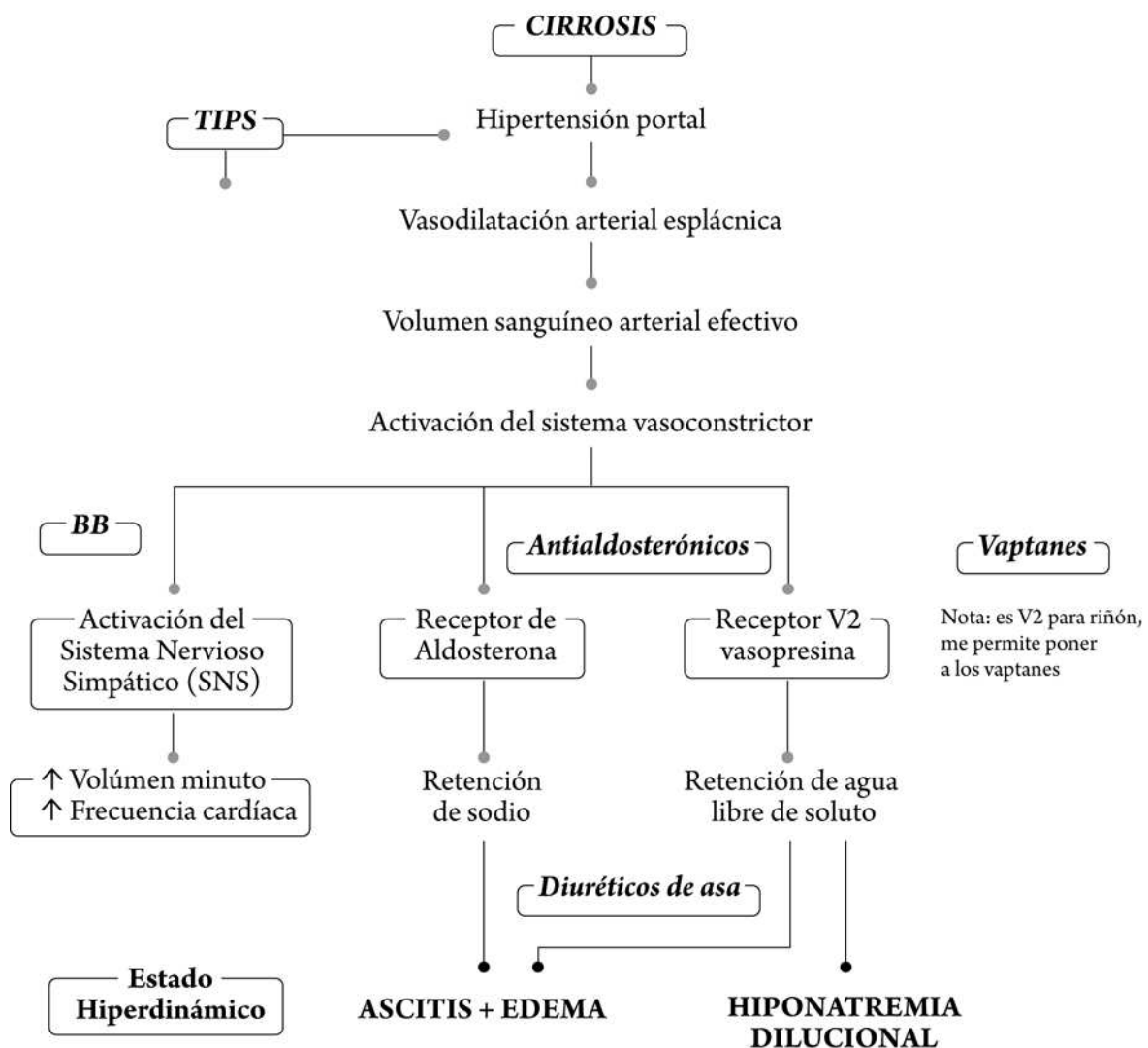
SÍNDROME ASCÍTICO EDEMATOSO PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Autor: Sebastián A. Carrica

Ascitis

Es la causa más frecuente de descompensación de la cirrosis (50% en 10 años). La sobrevida de los pacientes con ascitis es de 85% al año de aparición descendiendo a 56% a los cinco años.

Fisiopatogenia



Manejo de Ascitis en Cirrosis

1. Evaluación de la enfermedad hepática

- Función hepática y test de coagulación
- Análisis de laboratorio
- ECO o TAC
- VEDA para evaluación de VE

2. Evaluación de la función renal y circulatoria

- Medición de creatinina sérica y electrolitos
- Medición del sodio urinario
- Medición de la proteinuria
- Medición y control de la presión arterial

3. Evaluación del líquido ascítico

- Recuento celular: si es > de 250 PMN es diagnóstico de PBE
- Cultivo: debe inocularse 10 ml en frasco de hemocultivo
- Medición de proteínas totales y albúmina. GASA > 1,1 diagnóstico de HTP (presión portal mayor a 10 mmHg)

Otros tests opcionales: Glucosa, LDH, amilasa, triglicéridos, examen citológico.

GASA (g/dL)	PT asc (g/dL)	ENFERMEDAD
>1,1	<2,5	Cirrosis
>1,1	>2,5	Insuficiencia Cardíaca; Budd-Chiari, ascitis mixta
<1,1	>2,5	Enfermedad Peritoneal (Ca, TBC)
<1,1	<2,5	Síndrome nefrótico

Sospecha diagnóstica según GASA (gradiente sero - ascítico de albúmina) y proteínas totales en líquido ascítico.

Parámetros de mal pronóstico

- Insuficiencia renal (creatinina >1,2mg/dL)
- Sodio sérico (< 130 mEq/L)
- Sodio urinario (< 10 mEq/L)
- Presión arterial media (< 80 mmHg)
- Clasificación de Child-Pugh B-C
- Clasificación MELD > 15

Si el paciente tiene cualquiera de estos factores al momento del diagnóstico o en su evolución se debe priorizar la evaluación para trasplante.

Clasificación

a) Según volumen

Grado 1. Ascitis ecográfica no detectable por exploración clínica

Grado 2. Ascitis detectable por exploración clínica

Grado 3. Ascitis a tensión

b) Según severidad

• Ascitis no complicada.

Ascitis en ausencia de PBE, hiponatremia severa y SHR.

• Ascitis refractaria (10% de los casos).

Resistente a diuréticos: no responde a restricción de sodio y combinación de diuréticos en dosis máxima (400 mg de espironolactona-160 mg de furosemida).

Intratable con diuréticos: aparición de efectos adversos graves (creatinina >2 mg/dl o incremento del 100% del valor basal, encefalopatía hepática en ausencia de otro precipitante, Nap <125 meq/L, Kp >6 o <3 meq/L, mastodinia).

Manejo de la ascitis

Medidas generales

- Internación: ascitis a tensión, sospecha de PBE (fiebre, dolor abdominal agudo, insuficiencia renal), deterioro clínico (Encefalopatía Hepática)
- Abstinencia de alcohol
- Dieta hiposódica: 2 g/día (88 meq/día)
- Restricción hídrica a 1000 ml en hiponatremia severa (Na^+ < 120-125 meq/L)
- Evitar nefrotóxicos (ej AINEs, IECA)

Con estas medidas responde hasta el 20%, siendo el predictor de respuesta más importante la excreción de Na^+ $\geq$ 78 meq/día.

Medidas Farmacológicas

- En líneas generales pacientes con inadecuada excreción de Na^+ o que no responden a medidas generales son considerados para el tratamiento con diuréticos
 - Se recomienda comenzar con 100 - 200mg de espironolactona y 40 mg de furosemida (minimiza riesgo de hiperkalemia)
 - La dosis de la espironolactona se puede incrementar en forma gradual cada 5 a 7 días, hasta una dosis máxima de 400 mg
 - La dosis máxima de furosemida es de 160 mg
 - Efectos adversos: hiponatremia, hiperkalemia, hipokalemia, encefalopatía, insuficiencia renal, ginecomastia
- Responden hasta 90% de los pacientes con las medidas anteriores

Situaciones especiales

a) Ascitis a tensión

- Paracentesis evacuadora completa (método de elección)
- Continuar con diuréticos a altas dosis
- Prevenir disfunción circulatoria, con albúmina o expansores plasmáticos (8 g de albúmina por litro a partir de los 5 litros)
- No realizar paracentesis evacuadora con $\text{RIN} > 1,6$; plaquetas < 50.000 o protrombina < 40%.

b) Ascitis refractaria

- Se propone el manejo con paracentesis evacuadora completa (PEC) cada 2 a 4 semanas.
Regla útil: Si $\text{NaLAsc} = \text{Na}^+$, la evacuación se puede guiar con la excreción diaria de Sodio ej. si Na^+ > 130 meq/L y se evacúan 10 litros se concluye que se extrajeron 1300 meq totales.
Dicho de otro modo 92 meq/día en 14 días, si el paciente presenta excreción Na^+ adicional permitiría espaciar aún más la PEC.
- TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt): indicado en requerimiento frecuente de PEC o en los que la PEC es infectiva (ascitis multiloculada). Desventaja: alto costo, encefalopatía, trombosis y estenosis (menor en stents cubiertos con PTFE). Contraindicado: insuficiencia hepática avanzada (bilirrubina total > 5mg/dl, $\text{RIN} > 2$ o Child > 11), encefalopatía hepática persistente, insuficiencia cardíaca ($\text{Fey} < 50\%$), insuficiencia respiratoria y hepatocarcinoma
- Trasplante hepático ortotópico
- Shunt porto-sistémico quirúrgicos: en pacientes en los que no es viable la THO, TIPS ni PCE repetidas
- Pronóstico: alto riesgo de SHR, mortalidad 21% en 6 meses

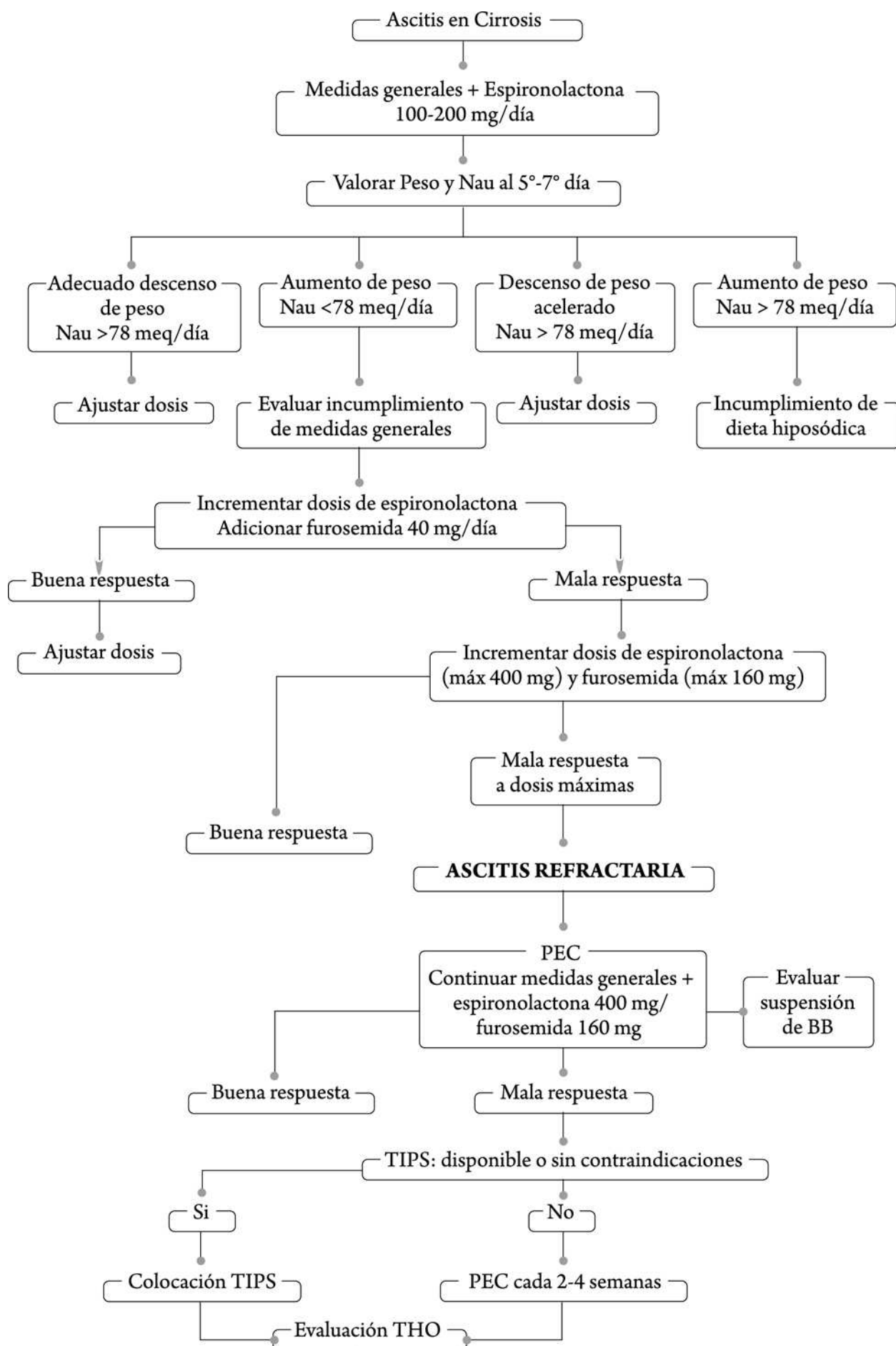
Seguimiento

a) Clínico

- Control de peso diario: descenso gradual de 300-500 g/día sin edemas y hasta 1000 g/día si presenta edemas periféricos
- Monitorizar presencia de efectos adversos como encefalopatía hepática
- Diuresis: en pacientes internados

b) Laboratorio

- Sodio urinario (Na^+): Na^+ > 78 meq/L o $\text{Na}^+/\text{Ku} > 1$ indican respuesta a tratamiento con diuréticos en presencia de descenso de peso adecuado
- Ionograma plasmático
- Función renal (urea y creatinina)

Algoritmo de manejo de Ascitis en Cirrosis

Peritonitis bacteriana espontánea

Introducción

- Infección monomicrobiana del líquido ascítico
- Prevalencia 10-30% de los cirróticos internados
- Mortalidad 20%

Fisiopatogenia

- Translocación bacteriana a los linfáticos desde la luz intestinal, bacteriemia seguida de colonización e infección del líquido ascítico.
- La etiología más frecuente son BGN (70%) particularmente E. coli.

Manejo

Paracentesis diagnóstica para descartar su presencia ante:

- ascitis de reciente comienzo o recurrente
- ingreso hospitalario
- clínica sugestiva (signos de toxicidad sistémica, encefalopatía hepática aguda, empeoramiento de la función hepática, insuficiencia renal y HDA)

PMN	CULTIVO	ENTIDAD
≥250	+	PBE
≥250	-	Neutroascitis (=PBE)
<250	+	Bacterioascitis. Reevaluar

En caso de bacterioascitis se debe tomar nueva muestra a las 24-48 hs:

≥250	+/-	Tratamiento
<250	+	Tratamiento
<250	-	Resolución/contaminación

Tratamiento de PBE

- Tratamiento del episodio agudo
- Profilaxis secundaria
- Profilaxis primaria

Episodio agudo

- Antibiótico empírico EV: cefotaxima 2g c/12hs o ceftriaxona 1g c/12hs por 5 a 8 días
- Albúmina EV: evita la disfunción renal mejorando la respuesta a los ATB. Se administra en forma arbitraria a dosis de 1,5 g/kg de peso al momento del diagnóstico y 1g/kg de peso a las 72 hs, los pacientes que más se benefician son los que presentan una bilirrubina ≥4 mg/dl y creatinina ≥1mg/dl
- Valoración de respuesta: 48 hs después de comenzado el tratamiento se debe realizar nueva paracentesis a fin de constatar ↓25% de PMN, la ausencia de esta caída indica sospecha de bacterias resistentes o peritonitis bacteriana secundaria

Profilaxis secundaria

- Disminuye la tasa de recurrencia global de 70 a 20% y por BGN de 60 a 3%
- Antibiótico: norfloxacina 400 mg/día hasta desaparición de la ascitis, THO o muerte
- Se plantea la utilización de TMS para evitar la resistencia

Profilaxis primaria**Indicaciones**

- Hemorragia digestiva alta (reduce de 27 a 8% la incidencia de PBE).
- Pacientes de alto riesgo: bilirrubina total $\geq 3,2$ mg/dl + Plaquetas $< 98000/\text{mm}^3$ + proteínas totales en líquido ascítico < 1 g/dl (probabilidad anual 55%).

Opciones:

- HDA: norfloxacina 400mg c/ 12 hs por 7 días o ceftriaxona EV (Child C, profilaxis quinolonas o uso reciente).
- Alto riesgo: norfloxacina 400mg día.

Todo paciente con episodio de PBE debe ser evaluado para trasplante hepático.

Bibliografía:

1. Leung W, Wong F. Medical management of ascites. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Jun;12(8):1269-83
2. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 14;17(10):1237-48
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):397-417
4. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):2087-107
5. Hsu SJ, Huang HC. Management of ascites in patients with liver cirrhosis: recent evidence and controversies. *J Chin Med Assoc*. 2013 Mar;76(3):123-30
6. Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with β -blockers. *Am J Gastroenterol*. 2012 Mar;107(3):418-27
7. Reginato TJ, Oliveira MJ, Moreira LC. Characteristics of ascitic fluid from patients with suspected spontaneous bacterial peritonitis in emergency units at a tertiary hospital. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(5):315-9
8. Boyer TD, Haskal ZJ; American Association for the Study of Liver Diseases. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):306
9. Goel GA, Deshpande A, Lopez R et al. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Apr;10(4):422-7
10. Desai AP, Reau N, Reddy KG. Persistent spontaneous bacterial peritonitis: a common complication in patients with spontaneous bacterial peritonitis and a high score in the model for end-stage liver disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 Sep;5(5):275-83
11. Garcia-Tsao G, Lim JK; Members of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jul;104(7):1802-29
12. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004 Apr 15;350(16):1646-54
13. Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008 Feb;28(1):43-58
14. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites: pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(8):902-11
15. Cadranet JF, Noursbaum JB, Bessaguet C. Low incidence of spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic cirrhotic outpatients. *World J Hepatol*. 2013 Mar 27;5(3):104-8
16. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Manejo de la ascitis como complicación de la cirrosis en adultos.
17. Garcia-Tsao G, Lim J. Management and Treatment of Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: Recommendations From the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *The American Journal of Gastroenterology*. 104:1802–1829; doi: 10.1038/ajg.2009.191; published online 19 May 2009.
18. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2011 March 14; 17(10): 1237-1248
19. Durand F, M.D.; Valla D, M.D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110–122.
20. Ginès P, M.D.,1 and Cárdenas A, M.D. The Management of Ascites and Hyponatremia in Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28:26–42. 2008.
21. Tandon P, M.D.,1 and Garcia-Tsao G. Bacterial Infections, Sepsis, and Multiorgan Failure in Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28:26–42. 2008.
22. Runyon BA. Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis. *Hepatology*, Vol. 39, No. 3, 2004.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Autores: Sebastián A. Carrica, Vanina Grillo

Introducción

- Conjunto de alteraciones neuropsiquiátricas, potencialmente reversibles, que aparecen en pacientes con insuficiencia hepática.
- Conforman una de las complicaciones mayores de la cirrosis y es un marcador de mal pronóstico.
- La EH manifiesta presenta una prevalencia del 30-45% de los pacientes con cirrosis.
- La supervivencia se estima en 42% a 1 año y 23% a 3 años.

Clasificación de encefalopatía hepática (EH)

Tipo	Descripción	Subcategoría	Subdivisión
A (Aguda)	EH asociada a falla hepática aguda		
B (Bypass)	EH asociada a bypass portosistémico sin enfermedad hepática intrínseca		
C (Cirrosis)	EH asociada a cirrosis e HTP y/o bypass portosistémico	Episódica	Precipitada Espontánea Recurrente
		Persistente	Leve Severa Dependiente de tratamiento
		EH mínima	

Adaptado de Ferenci et al

Fisiopatología

La causa es multifactorial, se proponen alteraciones en la integridad anatómica del SNC, trastornos del metabolismo neuronal (hiperamoniemia, ácidos grasos de cadena corta y mercaptanos) y anormalidades de la transmisión neuronal (benzodiazepinas endógenas, falsos neurotransmisores y aumento del tono gabaérgico).

El trastorno más estudiado es la hiperamoniemia, presente en hasta el 90% de los pacientes con EH. Las células más afectadas son los astrocitos, cuya función es la desintoxicación del amoníaco a través de la amidación del glutamato en glutamina, su acumulación intracelular (aumento de la osmolalidad) con la consecuente producción de edema intracelular.

Manifestaciones clínicas

Alteraciones del estado mental

- Se produce una alteración del estado de conciencia, que puede variar desde una discreta somnolencia hasta el coma.
- Pueden aparecer: trastornos del ritmo sueño/vigilia, disminución de la capacidad intelectual, desorientación témporoespacial, alteraciones de la personalidad y del comportamiento.

Alteraciones neuromusculares

- Asterixis o flapping tremor: trastorno neuromuscular más característico. Consiste en un temblor aleteante que aparece a nivel de las muñecas
- Otras alteraciones: hipertonía, rigidez en rueda dentada, signo de Babinski bilateral o convulsiones

Tests psicométricos

- Permiten evaluar: atención, función motora visual-espacial, tiempo de reacción y procesamiento de la información
- Se han ideado para el diagnóstico de EH mínima y subclínica
- El más utilizado es el test de conexión numérica
- Otros tests son: de dibujo de figuras, de diseño de bloques, de dígitos y símbolos, de cálculo simple, de inteligencia

Electroencefalograma

- Alteraciones electrofisiológicas pueden aparecer antes que las manifestaciones clínicas
- Hallazgos habituales: disminución de la frecuencia, aumento en la amplitud de las ondas y ondas trifásicas y modificaciones en las ondas de los potenciales evocados.

Pruebas de laboratorio

- Es fundamental el diagnóstico de factores precipitantes como infecciones y desequilibrio hidroelectrolítico. Descartar PBE en líquido ascítico.

Imágenes

- Se debe descartar la presencia de patología orgánica cerebral mediante TC o RNM de encéfalo. Ambos métodos pueden mostrar signos de atrofia y edema cerebral en pacientes con EH.
- Con RNM se ha detectado aumento de depósitos de manganeso en ganglios de la base y es característica la hiperintensidad a nivel del globo pálido en T1.

Criterios de West Haven para EH manifiesta

ESTADIOS	SÍNTOMAS	SIGNOS
GRADO 0	Asintomático	Test psicométricos +
GRADO I	Confusión leve, euforia, disminución en la capacidad de atención, bradipsiquia, alteración del ritmo sueño-vigilia	Apraxia
GRADO II	Somnolencia, desorientación temporoespacial, comportamiento inadecuado	Flapping, hiporeflexia, disartria
GRADO III	Estupor (responde a estímulos dolorosos)	Flapping, rigidez muscular, hiperreflexia, Babinski
GRADO IV	Coma (sin respuesta a estímulos verbales o dolorosos)	Rigidez, hipotonía hiperreflexia

Causas desencadenantes

Más del 80% de los pacientes tienen causas reversibles

Se pueden dividir según el mecanismo subyacente:

- **↑ de la carga de nitrógeno:**
 - Exceso de proteínas en la dieta
 - Constipación
 - Hemorragia digestiva
 - Transfusiones sanguíneas
 - Infección (PBE, respiratoria, urinaria)
 - Insuficiencia renal
 - Hipopotasemia
- **↓ del clearance de toxinas:**
 - Deshidratación
 - Diuréticos
 - Restricción de líquidos
 - Paracentesis
 - Diarrea
 - Anemia
- **Neurotransmisión alterada:**
 - Benzodiazepinas (BDZ)
- **Daño hepatocelular:**
 - Abuso de alcohol
 - Carcinoma hepatocelular

Diagnóstico

- Ante un paciente con alteración del estado de conciencia debemos descartar causas tóxico-metabólicas y estructurales.
- **Entrevistar al paciente y familiares** sobre intoxicación o abstinencia con alcohol o drogas, consumo de benzodiazepinas y hábito catártico.
- **Examen neurológico completo:** escala de Glasgow, pupilas (tamaño, simetría y reflejo fotomotor), orientación témporo-espacial, flapping, signos de irritación meníngea, tono muscular, motilidad activa y pasiva, Babinski.
- **Tacto rectal (TR):** para descartar melena, bolo fecal.
- **Análisis de laboratorio:** que incluya hemograma, glucemia, hepatograma, protrombina, urea, creatinina, sedimento urinario, nomioionograma arterial, ionograma urinario.
- **Cultivos de orina y hemocultivos periféricos** de rutina, y de cualquier otra localización en el caso que se sospeche infección como desencadenante (coprocultivo, cultivo de esputo, etc).
- **Paracentesis diagnóstica:** si tiene ascitis para descartar PBE.
- **TAC de encéfalo sin contraste:** cuando tiene signos de foco motor o no hay una alteración metabólica que justifique el cuadro.
- **Punción lumbar:** indicado ante síndrome meníngeo o ausencia de una alteración metabólica o estructural que justifique el cuadro.
- Una vez hecho el diagnóstico de EH debemos establecer el grado y buscar la causa desencadenante para corregirla.

Diagnóstico diferencial

- Encefalopatías metabólicas: hipoglucemia, trastornos electrolíticos, hipoxia, hipercapnia, uremia, cetoacidosis.
- Encefalopatías tóxicas: alcohol (intoxicación aguda, síndrome de abstinencia, encefalopatía de Wernicke-Korsakoff), drogas psicoactivas, salicilatos, metales pesados.
- Lesiones intracraneales: hemorragia subaracnoidea, subdural o intracerebral, infarto, tumor, absceso, meningitis, encefalitis, epilepsia o encefalopatía postictal.
- Desordenes neuropsiquiátricos.

Tratamiento

1. Identificar y corregir el factor desencadenante

2. Medidas generales:

- Hidratación y nutrición
- Corrección de alteraciones del medio interno
- Protección de vía aérea → IOT en EH grado IV
- Colocación de SNG en EH grado III y IV

3. Reducir la concentración de amoníaco:

- No restringir la ingesta de proteínas de la dieta (mantener 1 - 1,5 g/kg/día) a fin de evitar la desnutrición. Preferentemente proteínas de alto valor energético.
- Lavado gástrico con SNG si tuvo HDA
- Si está constipado hacer enema evacuante
- **Disacáridos no absorbibles:** para disminuir el nivel de nitrógeno en el intestino:
 - **Lactulosa:**
 - VO/SNG 15-45 ml horaria hasta lograr deposiciones, luego cada 8 - 12 hs
 - Enemas: en pacientes con riesgo de aspiración. Se indican 300 ml en 700 ml de agua cada 2 hs (posición de Trendelenburg y retención por 1 hora)
 - El objetivo una vez iniciada la catarsis es lograr 2 - 3 deposiciones/día sin provocar diarrea.
 - Efectos adversos: distensión, flatulencias, diarrea, dolor abdominal
 - Terapia de primera línea que demostró ser superior a placebo en manejo de EH aunque sin beneficio en la sobrevida
- **Antibióticos no absorbibles por VO:** para reducir el número de bacterias productoras de amoníaco:
 - **Rifaximina:**
 - Dosis: 400 mg c/ 12 hs
 - Opción terapéutica para pacientes que no toleran o no responden a Lactulosa

- Combinada con Lactulosa redujo el número de hospitalizaciones y el tiempo de estadía hospitalaria → se requieren estudios en pacientes con EH sin Lactulosa
 - Desventajas: el alto costo, el riesgo de colitis por *C. difficile* y la aparición de resistencia a antibióticos dificultaría su uso a largo plazo
 - No tendría utilidad en EH secundaria a TIPS
 - **Neomicina:** riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad → no se recomienda el uso prolongado
 - **Metronidazol:** riesgo de náuseas y neuropatía periférica → no se recomienda para el tratamiento de EH
 - **Suplementos de Zinc:** actúa como cofactor en el ciclo de la urea aumentando la excreción de amoníaco → se realizaron estudios con resultados contradictorios.
4. Cuando no se encuentra una causa desencadenante **administrar antibióticos por vía EV:**
Cefalosporina de 3ra generación como Cefotaxima o Ceftriaxona.
 5. Cuando se sospeche intoxicación con Benzodiazepinas **administrar Flumazenil** (dosificación 0,2 mg en bolo ev lento y aguardar respuesta en 45", luego puede repetirse 0,2 mg hasta dosis máxima de 1 mg).
 6. Todo paciente luego de un episodio de encefalopatía hepática debe ser derivado para **evaluación de THO.**

Seguimiento/Prevención de recurrencia

- Es recomendable valorar individualmente la restricción al manejo de vehículos y desarrollo de actividades de precisión.
- Reforzar medidas de deshabitación de alcohol y prohibición de consumo de BDZ y otros depresores del SNC.
- Prevenir constipación.
- Profilaxis de HDA por várices esofágicas.
- Profilaxis de PBE.
- Precaución al administrar diuréticos y drogas psicoactivas.

Encefalopatía Hepática mínima o subclínica

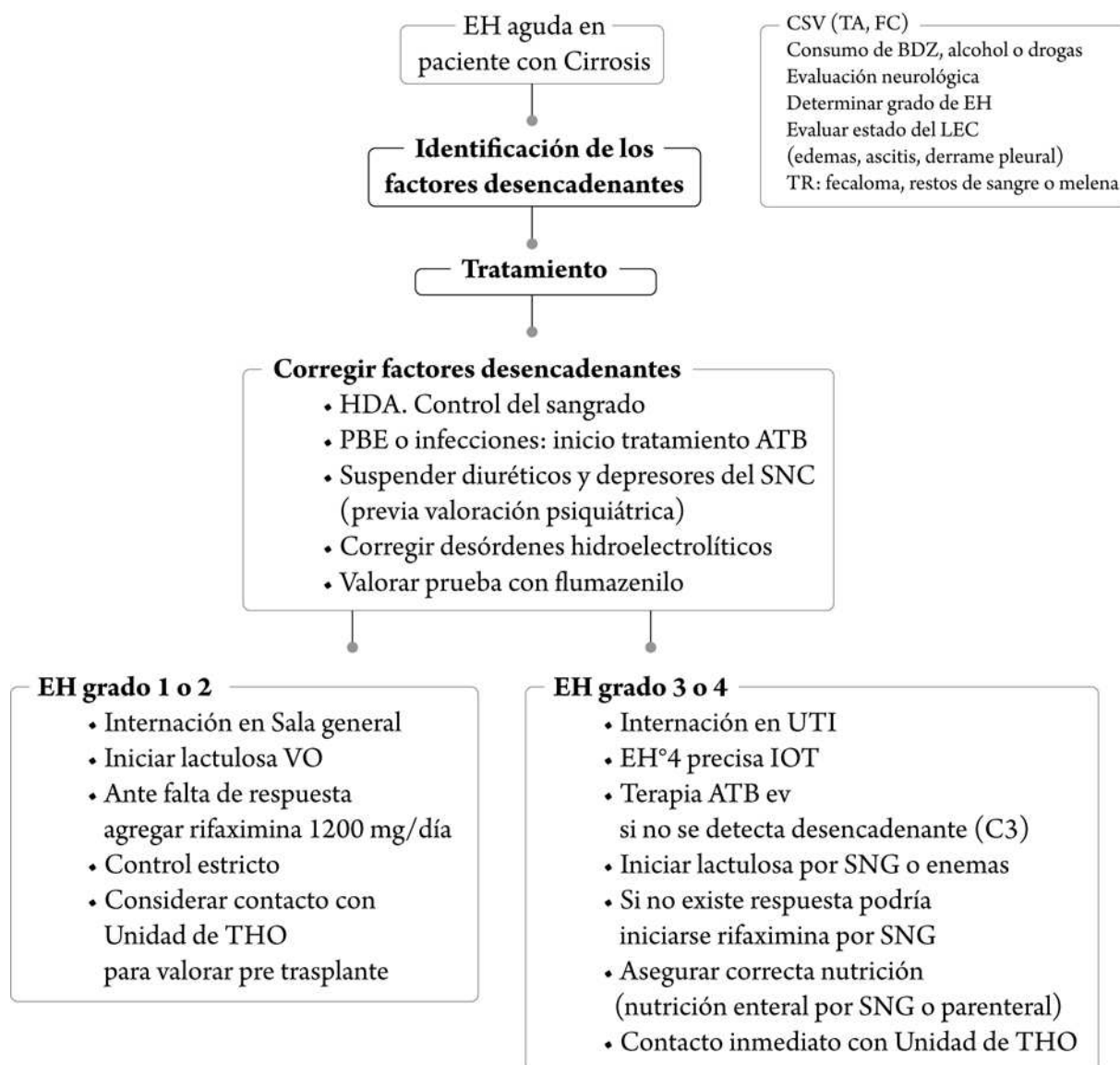
Disturbio neurológico más frecuente (60% de los pacientes con cirrosis).

Diagnóstico

- Se justifica su investigación en pacientes con cirrosis que desarrollan actividades que requieren atención y capacidad motora (maquinaria, conductores de ómnibus o taxi, etc).
- No presenta síntomas clínicos manifiestos pero tiene alteración en pruebas psicométricas tales como: test de conexión numérica (NCT-A y NCT-B), test de diseño de bloques, test de dígitos y símbolos.
- El score psicométrico para EH combina una serie de test con la finalidad de diagnosticar EH mínima, al mismo se puede acceder a través de la página:
<http://www.redeh.org/phesapp/datos.html>

Tratamiento

A las medidas descriptas anteriormente se describen el manejo con probióticos (bacterias sin actividad ureasa como *Lactobacillus acidophilus* y *Enterococcus faecium*) aunque su utilidad es discutida.

Algoritmo de manejo de la EH aguda**Bibliografía:**

1. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2008 Feb;28(1):70-80.
2. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007; 21:95-110.
3. Ferenci M, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic Encephalopathy-Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, vol 35, N°3, 2002.
4. Córdoba J, Blei AT. Encefalopatía hepática. *Schiff's diseases of the liver.* 9ª edición. 2007. Capítulo 18. Pág.595-623.
5. Bass NM. Managing Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology & Hepatology* 2010, Volume 6, Issue 4, Supplement 8.
6. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:1071-1081.
7. Romero-Gómez M. Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin. Pharmacother* 2010; 11(8):1317-1327.
8. Cielko-Michalska I, Szczepanek M, Słowik A et al. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012 (Epub 2012 dic)
9. Bismuth M, Funakoshi N, Cadranel JF, Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;23(1):8-22
10. Cichoż-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2013 Jan 7;19(1):26-34
11. Peter P, Andrej Z, Katarina SP et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with recurrent variceal hemorrhage. *Gastroenterol Res Pract.* 2013 (Epub)
12. Poh Z, Chang PE. A current review of the diagnostic and treatment strategies of hepatic encephalopathy. *Int J Hepatol.* 2012 (Epub)
13. Mullen KD, Ferenci P, Bass NM et al. An Algorithm for the Management of Hepatic Encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2007;27(2):32-48
14. Zullo A, Hassan C, Ridola L. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012 Aug 6;3(4):62-7
15. Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther Clin Risk Manag.* 2009 Jun;5(3):617-26
16. Wu D, Wu SM, Lu J et al. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013 (Epub)

INSUFICIENCIA RENAL EN CIRROSIS

Autores: Vanina Grillo, Iván Mosca

Definición de falla renal

Creatinina sérica $>1,5$ mg/dl o aumento $>50\%$ de su valor basal.

Tener en cuenta que en cirróticos la creatinina sérica puede estar disminuida por reducción de la masa muscular y que la hiperbilirrubinemia puede infravalorar los resultados cuando se utilizan métodos colorimétricos.

Causas

- Infecciones bacterianas (PBE, neumonía, ITU, asociada a catéteres) $\rightarrow 24\%$
- Shock séptico $\rightarrow 20\%$
- Hipovolemia (hemorragia digestiva, diarrea, vómitos, diuréticos) $\rightarrow 19\%$
- Enfermedad renal intrínseca (ERI) (glomerulopatías por HCV, HBV, HTA, DBT) $\rightarrow 13\%$
- Síndrome hepatorenal (SHR) $\rightarrow 12\%$
- Tóxicos $\rightarrow 3\%$
- Otros $\rightarrow 9\%$

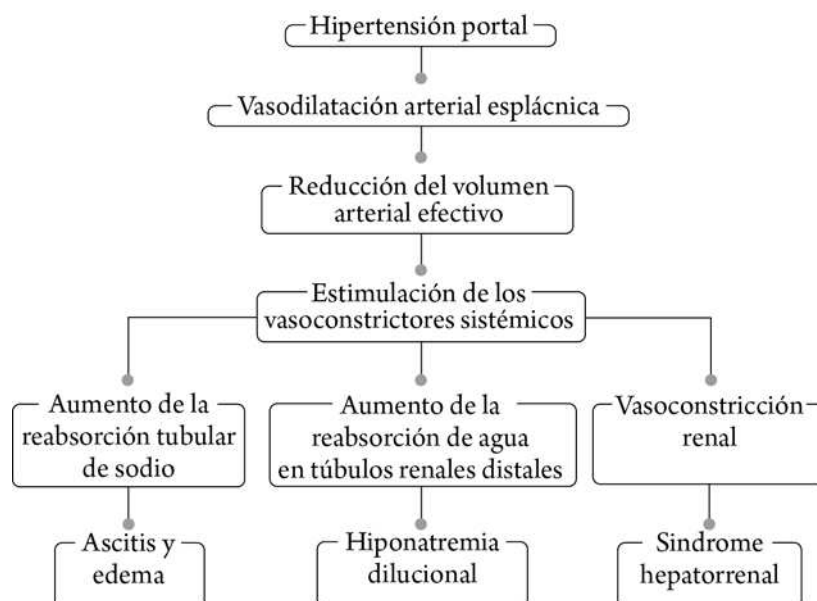
Factores de riesgo para desarrollar falla renal

- Ascitis
- Hiponatremia dilucional
- Infección bacteriana
- Hemorragia digestiva
- Retención severa de sodio
- Hipotensión arterial

Evolución natural del deterioro renal del paciente cirrótico descompensado

- 1° Etapa: retención renal de sodio:** no hay cambios en el filtrado glomerular (FG), inicialmente no hay alteración del BUN, puede instalarse ascitis leve-moderada.
Si persiste hipovolemia efectiva $\rightarrow$
- 2° Etapa: alteración del clearance de agua libre:** aumenta la reabsorción de agua en el túbulo distal por liberación excesiva de ADH. Sobreviene hiponatremia dilucional y ascitis.
Si persiste hipovolemia efectiva $\rightarrow$
- 3° Etapa: vasoconstricción renal:** se perpetúa el círculo de hiperaldosteronismo secundario, aumento del tono adrenérgico, hasta que la vasoconstricción renal excede los mecanismos de autorregulación y se produce una marcada hipoperfusión renal con disminución del FG y aumento del BUN.

Patogenia de las alteraciones renales funcionales en la cirrosis



Diagnóstico

Interrogatorio

- Orientado a infecciones: equivalentes febriles, síntomas sugestivos de foco (disuria, tos)
- Orientado a hipovolemia: diarrea, vómitos, dosis de diuréticos, melena, hematemesis, paracentesis previa
- Orientado a ERI: DBT, HTA, artralgias, Síndrome de Raynaud, lesiones purpúricas (enfermedad por crioglobulinas en HCV), epidemiología para HBV-HCV
- Orientado a tóxicos: consumo de AINEs, aminoglucósidos, contrastes iodados

Pruebas bioquímicas

- **Laboratorio:** hematocrito, leucocitos, glucemia, urea, creatinina, TGO, TGP, protrombina, plaquetas, albúmina
- **Paracentesis diagnóstica:** recuento celular total y diferencial, proteínas totales y albúmina (para cálculo del GASA). En caso de PMN >250 enviar muestra de líquido a cultivo
- **Sedimento urinario:** útil para el diagnóstico diferencial entre NTA, ERI e ITU. La presencia de cilindros hemáticos y proteinuria orientará hacia glomerulopatía, cilindros granulosos hacia pielonefritis, hialinos hacia IRA prerrenal
- **Ante un paciente febril:** HC x 2, urocultivo, cultivo de líquido ascítico
- **Índices urinarios:** osmolaridad urinaria, FeNa, Na urinario
- **Serología para virus hepatotropos:** HBsAg, antiHBc total, antiHCV

Imágenes

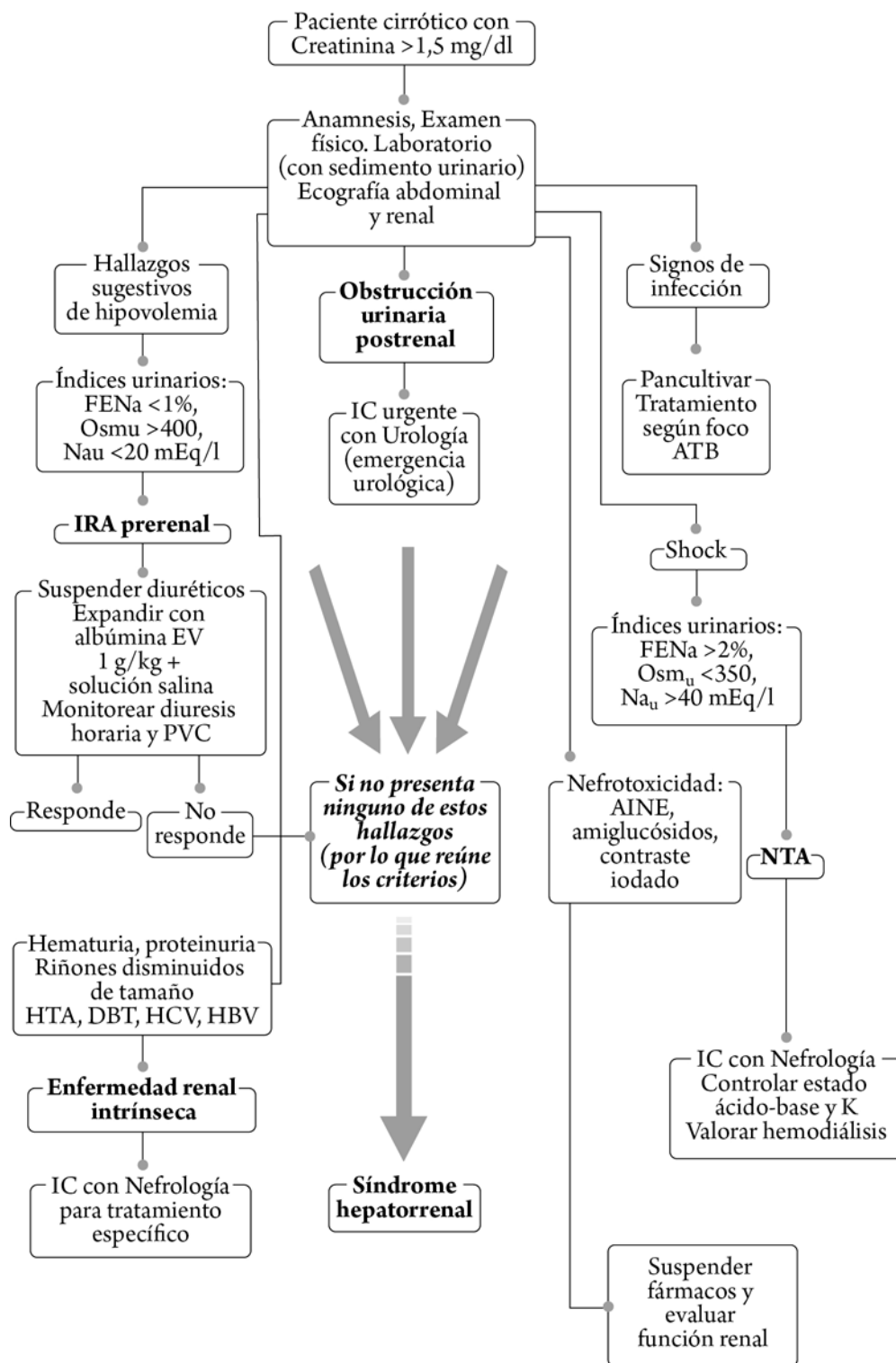
- **Rx de tórax:** para observar neumonía, derrame pleural
- **Ecografía abdominal y renal:** para descartar anomalías estructurales (sugestivas de IRC), obstrucción del tracto urinario (compromiso postrenal), presencia de ascitis, lesión focal hepática, etc.

Evaluación de función renal

- **Valoración del filtrado glomerular:**
 - Aclaramiento de creatinina en 24 hs
 - Creatinina sérica, urea sérica

- **Evaluación de excreción de sodio:** se deberán suspender los diuréticos 4 días antes de realizar las pruebas: Na urinario <10 mEq/día significa retención significativa. En su defecto se puede orientar el diagnóstico en base a los valores de excreción de sodio o a la utilización de la fracción excretada de urea.
- **Evaluación de capacidad de excretar agua libre:** infundir solución dextrosa 5% 20 ml/kg en 45'. Luego de 15' recoger orina durante 90'. El aclaramiento de agua libre se calcula restando el volumen urinario en ml/min del aclaramiento osmolar (osmolaridad urinaria x volumen de orina/osmolaridad plasmática). Valor normal: >6 ml/min.

Algoritmo diagnóstico y terapéutico



Síndrome Hepatorrenal

Definición

- Insuficiencia renal funcional que ocurre en pacientes con enfermedad hepática avanzada e hipertensión portal, en ausencia de evidencia clínica, bioquímica y anatómica de otras causas de falla renal
- Probabilidad de desarrollar SHR en pacientes con cirrosis y ascitis es 18% al año y 39% a los 5 años

Clasificación

Existen 2 tipos:

- **Tipo 1** (agudo):
 - Alteración rápida y progresiva de la función renal definida como un aumento de la creatinina sérica inicial a un nivel $>2,5$ mg/dl o una reducción de 50% o más del aclaramiento de la creatinina a un nivel <20 ml/min en un período menor de 2 semanas
 - Se desarrolla a partir de un evento precipitante, principalmente infecciones bacterianas como PBE, hepatitis aguda alcohólica, paracentesis de gran volumen sin expansión con albúmina, hemorragia variceal
 - Tiene disfunción multiorgánica severa (riñón, corazón, cerebro, glándulas suprarrenales e hígado)
 - Se asocia con una tasa de mortalidad al mes $>50\%$
- **Tipo 2** (crónico):
 - Deterioro de la función renal de inicio insidioso y lentamente progresivo (de semanas a meses)
 - Creatinina sérica oscila entre 1,5 y 2,5 mg/dl
 - Ocurre en pacientes con relativa preservación de la función hepática
 - Su principal consecuencia clínica es la ascitis refractaria al uso de diuréticos
 - Se asocia con mejor pronóstico que SHR tipo 1

Criterios diagnósticos

Según el Club de Ascitis Internacional:

- Cirrosis con ascitis
- Creatinina sérica $>1,5$ mg/dl
- Falta de mejoría luego de 2 días de suspensión de diuréticos y expansión con albúmina
- Ausencia de shock
- Sin tratamiento actual o reciente con drogas nefrotóxicas
- Ausencia de enfermedad del parénquima renal (proteinuria >500 mg/día, microhematuria >50 eritrocitos por CGA, ecografía renal anormal)

Para el diagnóstico de SHR deben estar presentes los 5 criterios.

Prevención del SHR

- En pacientes que presentan infección grave (PBE) con bilirrubina ≥ 4 mg/dl o creatinina >1 mg/dl se debe realizar infusión de Albúmina EV: 1,5 g/kg el 1° día y 1 g/kg el 3° día
- En pacientes con hepatitis alcohólica aguda se debe administrar Pentoxifilina VO: 400 mg c/ 8 hs durante 4 semanas
- En pacientes con ascitis que requieren paracentesis evacuadora de gran volumen (> 5 litros) se debe indicar Albúmina 8 g por cada litro extraído

Tratamiento

Farmacológico

La mayoría de los estudios con drogas vasoconstrictoras fueron realizados en pacientes con SHR tipo 1:

- **Terlipresina**
 - Dosis: 1 mg c/ 4-6 hs EV
 - Se indica en combinación con albúmina
 - Si no hay respuesta (descenso $>25\%$ de creatinina luego de 3 días), duplicar la dosis hasta un máximo de 12 mg/día

- Tasa de respuesta es aproximadamente del 50%
- Factores predictores de respuesta: niveles de bilirrubina previos al tratamiento <10 mg/dl y aumento de presión arterial media >5 mmHg luego de 3 días de tratamiento
- En pacientes con respuesta temprana se mantiene hasta que la creatinina disminuye a 1,5 mg/dl o por un máximo de 14 días
- Puede ser suspendido si luego de 7 días no se produce disminución de creatinina >50% o si luego de 3 días no se observa disminución de creatinina
- Luego de la suspensión puede recurrir hasta en un 30% de los pacientes en los cuales podría indicarse un nuevo curso de tratamiento
- Efectos adversos: complicaciones cardiovasculares o isquémicas en 12% de los pacientes
- Hay información limitada sobre el uso de Terlipresina en SHR tipo 2

• Albúmina

- Dosis: 1º día 1 g/kg de peso, luego 40 g/día EV
- Se indica en combinación con Terlipresina
- Debe ser suspendida cuando su concentración plasmática sea >4,5 g/dl o en caso de edema agudo de pulmón

• Diálisis

- Se ha utilizado en el manejo de pacientes con SHR tipo 1, especialmente en candidatos a trasplante hepático
- Es una opción temporaria en pacientes que no responden a vasoconstrictores ni TIPS o que desarrollan sobrecarga severa de volumen, acidosis metabólica o hiperpotasemia refractaria
- Efectos adversos: hipotensión arterial, coagulopatía y sangrado digestivo

TIPS

- Es un tratamiento alternativo, especialmente en pacientes con SHR tipo 1 que no muestran respuesta a vasoconstrictores
- Puede utilizarse en pacientes que muestran mejoría en la creatinina para eliminar la ascitis y mantener la función renal normal
- Es un puente al trasplante hepático y mejora la sobrevida postrasplante

Trasplante hepático

- Constituye el **tratamiento de elección** en ambos tipos de SHR
- Inversión del SHR tipo 1 con tratamiento farmacológico previo al trasplante mejora la sobrevida postrasplante
- Pacientes que son trasplantados con SHR tienen más complicaciones y mayor mortalidad intrahospitalaria que aquellos que se trasplantan sin SHR
- Sobrevida de pacientes con SHR tratados con trasplante hepático es aproximadamente 85% al año y 60% a los 3 años

Bibliografía

1. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: Current management and future perspectives. *Journal of Hepatology* 2010; 53:1135–1145.
2. Cardenas A, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Current Opinion in Critical Care* 2011; 17:184–189.
3. Ginès P, Schrier RW. Renal Failure in Cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1279–90.
4. Turban S, Thuluvath PJ, Atta MG. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13(30): 4046–4055.
5. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:1310–1318.
6. Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas E. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2007; 13(42):5552–5559.
7. Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and Treatment of Hepatorenal Syndrome. *Semin Liver Dis* 2008; 28:81–95.
8. Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011; Suppl. 1;109–114.
9. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute Kidney Injury in Cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48:2064–2077.

INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS B

Autores: Sebastián Bolaños, Regina Ligorria, Sebastián Esteves.

Definición

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (HBV) es un proceso dinámico sujeto a la interacción entre el HBV y el sistema inmune, que tiene como resultado la existencia de distintas fases con marcadores virológicos, serológicos y clínicos característicos.

Epidemiología

Prevalencia mundial: Existen 400 millones de personas infectadas crónicamente por el HBV, de las cuales el 75% son asiáticas. En Latinoamérica, la infección por HBV podría afectar hasta el 2% de la población.

Distribución mundial: Es variable. Se estratifican en países de alta (8%), intermedia (2-7%) y baja prevalencia (<2%). En países de prevalencia intermedia y alta debe realizarse screening poblacional y vacunación. Nuestro país se incluye dentro de los países con baja prevalencia, ya que la detección del HBsAg (+) es < 2% en donantes de sangre.

• **En pacientes no tratados:** (Historia natural)

◦ La incidencia acumulada de cirrosis a 5 años, es 8-20%

◦ La incidencia acumulada a 5 años de descompensación es del 20%, en pacientes con cirrosis establecida

El HBV es responsable del 11% de los casos de carcinoma hepatocelular (HCC) en América Latina; y del 13% en Argentina, siendo la 3ª causa de HCC.

Este riesgo persiste en en pacientes con HBsAg (-), y en infección oculta.

Vías de transmisión:

- Comparte las mismas vías de transmisión que el VIH (Sanguínea – sexual – vertical), aunque su infectividad es 100 veces mayor, y 10 veces mayor que el virus de la hepatitis C (HCV)
- En áreas hiper-endémicas, la transmisión se produce con mayor frecuencia a edades tempranas (Infección perinatal)
- En áreas de menor prevalencia la transmisión es mayoritariamente por vía sexual (50%) o parenteral por drogas IV (15%). La cocaína inhalada es un factor de riesgo
- En un 30% o más, no se reconoce la forma de transmisión del virus
- En un 2%, la transmisión está dada por los convivientes. La transmisión post-transfusional cayó drásticamente en las últimas 2 décadas

Diagnóstico serológico

Antígeno S (HBsAg): Presente durante la infección aguda, persiste > 6 meses en infecciones crónicas, su detección indica *infectividad*.

Anticuerpo Anti Core (Anti-HBc): Deben diferenciarse IgM e IgG, los cuales pueden ser indicadores de infección aguda o crónica, respectivamente. Es un marcador de exposición:

- **IgM Anti-HBc:** Está presente en títulos elevados durante la infección aguda, y generalmente desaparece dentro de los primeros 6-12 meses
- **IgG Anti-HBc:** Indica infección por HBV actual o pasada. Es un marcador serológico que denota el antecedente de contacto con el virus HBV, pero no permite discernir entre infección activa o pasada

Anticuerpo Anti S (Anti-HBs): Marcador que indica infección resuelta, o *inmunidad* después de la vacunación. En pacientes infectados es sinónimo de curación. En pacientes vacunados es sinónimo de protección

Antígeno E (HBeAg): Presente durante la infección aguda, persiste en infecciones crónica por virus salvaje. Su presencia está asociada a elevada replicación e infectividad. Su negatividad no indica ausencia de infección, ni de replicación. La infección crónica por HBV se subdivide en antígeno E positivo y antígeno E negativo.

Anticuerpo Anti E (Anti-HBe): Indica, junto con la pérdida del HBeAg, el paso a una fase de la infección no replicativa, de baja infectividad (Seroconversión E). Existen las variantes y mutantes que corresponden a estados replicativos de la infección crónica por HBeAg (-) que mutaron espontáneamente o en respuesta al tratamiento.

HBV-DNA: Es el marcador más sensible y específico de replicación viral. Puede realizarse en forma cualitativa o cuantitativa (Carga viral HBV por PCR).

Los métodos cualitativos no tienen aplicación clínica, salvo ante la sospecha de infección oculta por HBV. Los test cuantitativos se utilizan para: Cuantificación pre-tratamiento, decisión terapéutica, monitoreo intra-tratamiento y vigilancia post-tratamiento.

El tamizaje para infección crónica por HBV deber realizarse con:

- Anti-HBc total
- HBsAg.

Screening de HBV

La investigación de HBV no está recomendada de rutina en la población general sana. Debe limitarse a los siguientes grupos:

- Personas con enzimas elevadas en forma crónica
- Ante tratamiento inmunosupresor, uso de drogas IV, diálisis, hemofilia
- Ante diagnóstico de VIH, HCV
- Personas que trabajan en centros penitenciarios, o trabajos en contacto con sangre humana
- Mujeres embarazadas en 1º y 3º trimestre
- Personas con antecedentes de enfermedades con transmisión sexual (ETS), o antecedente de contacto sexual con paciente HBsAg (+), trabajadores sexuales

Formas de presentación clínicas

Hepatitis Aguda → Anictérica u Oligosintomática (70%)
 → Ictérica o Sintomática (30%)

Diagnóstico: HBsAg (+) ± Anti-HBc IgM (+)

Hepatitis Fulminante < 1%

Infección Crónica por HBV → HBeAg Positivo
 → HBeAg Negativo

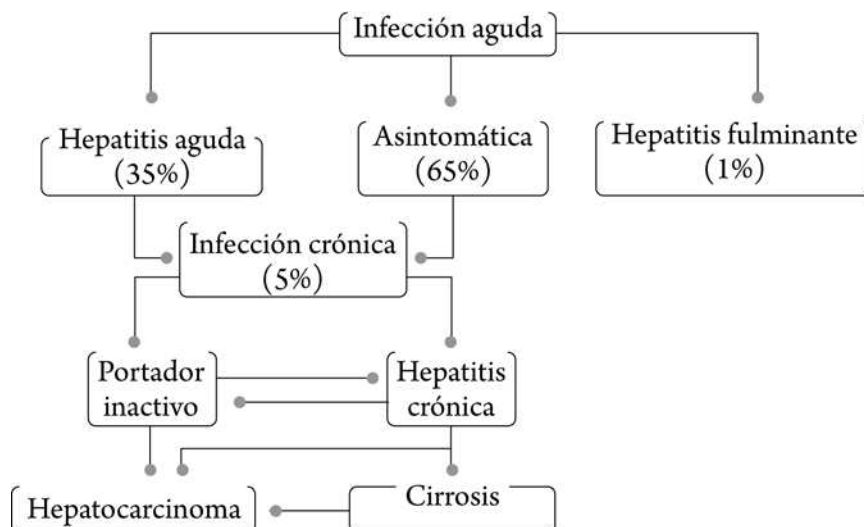
Diagnóstico: HBsAg (+) > 6 meses + Anti-HBs (-) + Anti-HBc IgG (+)

• **Cirrosis** → Compensada
 → Descompensada

• **Hepatocarcinoma**

• **Manifestaciones Extrahepáticas:**

- **Piel:** exantema, púrpura palpable, edema angioneurótico
- **Vasculitis:** poliarteritis nodosa, artritis seronegativa, glomerulonefritis membranoproliferativa
- **Neurológicas:** polineuritis, Síndrome de Guillain-Barré

Historia natural de la enfermedad (Adultos)**Después de una infección HBV aguda, evolucionan a la cronicidad:**

- Más del 90% de los neonatos
- Hasta un 30% de los niños < 5 años
- El 5% de los adultos

En hepatitis crónica por HBV, un tercio de los mismos desarrollan a largo plazo cirrosis y HCC, siendo la incidencia anual del 2.1% y 3.6% respectivamente.

La vigilancia para HCC en infección crónica HBV debe realizarse con ecografía cada 6 meses, en pacientes con y sin cirrosis (menor evidencia en estos últimos); el rol de α FP es cada vez menor, aunque aún no está desaconsejada.

Factores determinantes de la evolución

Factores Virales	Factores del Huésped	Factores Ambientales
Replicación	Edad	Alcohol
Genotipos	Sexo	Coinfecciones (HDV-HCV-HIV)
Mutaciones	Status Inmunológico	

Manejo

Infección crónica por HBV: Se define como la persistencia del HBsAg por más de 6 meses.

Se distinguen 5 fases:

- Inmunotolerancia
- Inmunoeeliminación (Hepatitis crónica HBeAg +)
- Portador crónico inactivo
- Hepatitis crónica HBeAg negativo
- Fase de HBsAg negativo

Se debe solicitar inicialmente laboratorio completo, serologías para HBV, VIH, HCV, HAV y DNA HBV por PCR cuantitativo.

Se debe clasificar al paciente en el subgrupo correspondiente, según los siguientes parámetros:

1. Niveles de transaminasas (ALT)
2. Sistema E $\rightarrow$ HBeAg (+) o (-)
3. Carga viral (Niveles séricos de HBV DNA)
4. Hallazgos histológicos

Infección Crónica por HBV
HBsAg (+) > 6 meses + Anti-HBs (-) + Anti-HBc IgG (+)

HBeAg (+)	HBeAg (-)
1. DNA > 20,000 + ALT X 2 (Clearence inmune)	4. DNA > 20,000 + ALT X 2 (Cepas variantes o mutantes)
2. DNA > 20,000 + ALT 1-2	5. DNA 2,000 - 20,000 + ALT 1-2
3. DNA > 20,000 + ALT normales (Tolerancia inmune)	6. DNA < 2,000 + ALT normales (Portador crónico inactivo - 65-80%)

1. HBeAg (+) + DNA > 20.000 + ALT X 2 (Clearence inmune)

- Ocurre generalmente tras varios años de inmuno-tolerancia en niños; en adultos se alcanza más rápidamente, o comienzan directamente en esta fase con una duración de semanas a meses
- Paciente con alta replicación viral (DNA ↑) y alta respuesta del sistema inmune (ALT ↑)
- Presenta mayores probabilidades de presentar seroconversión del sistema e, hasta un 10% anual
- Sin embargo, presenta grados variables de actividad necro inflamatoria (Hepatitis), con mayor velocidad de progresión a fibrosis hepática
- La duración de esta fase, y las elevaciones persistentes o intermitentes de ALT se asocian con un mayor riesgo de cirrosis y sus complicaciones
- Conducta: Tratamiento

2. HBeAg (+) + DNA > 20.000 + ALT 1-2.

- Se sugiere seguimiento clínico y analítico (Hepatograma, carga viral y sistema e)
- Ante persistencia de este estado, o paciente mayor de 40 años, considerar biopsia hepática
- Conducta: Seguimiento y eventual tratamiento según evolución o características de la biopsia

3. HBeAg (+) + DNA > 20.000 + ALT normales (Tolerancia inmune)

- Suele presentarse en pacientes con infección perinatal o en la infancia temprana (Países de alta prevalencia), y puede durar muchos años
- El virus y el huésped llevan una convivencia aceptable
- No hay hepatitis significativa, no hay lesiones histológicas
- No se descarta la posibilidad de fibrosis hepática y de HCC en pacientes que llevan décadas en esta fase.
- Aquí la seroconversión espontánea tanto del HBeAg, como del HBsAg es muy infrecuente. Son altamente contagiosos
- Conducta: Seguimiento clínico y analítico (ALT, sistema e y DNA).
 - Pacientes con > 30 años de replicación viral activa, pudieron haber desarrollado algún grado de fibrosis → Biopsia hepática o Fibroscan → ≥ F2, indicar tratamiento

4. HBeAg (-) + DNA > 20.000 + ALT X 2 (Cepas variantes o mutantes)

- Condición desfavorable, ya que existe replicación viral y daño hepático concomitante e inflamación. La replicación viral no expresa el HBeAg
- El diagnóstico se realiza con mayor frecuencia entre los 40 y 55 años. La mayoría de los pacientes son asintomáticos
- Esta fase puede presentarse luego años o décadas de la fase de portador crónico inactivo, o directamente a continuación de la fase de inmunoeliminación
- Presenta cargas virales más bajas y fluctuantes que los HBeAg (+), de 2.000 UI/ml a 2 millones UI/ml, con hepatitis activa
- Hay 3 variantes clínicas posibles:
 - Remisiones – exacerbaciones
 - Infección crónica continua
 - Infección crónica continua – exacerbaciones
- Puede considerarse el estadio final de HBV crónica y se describe mayor probabilidad de cirrosis, HCC, y muerte que en infecciones HBeAg (+)
- Puede corresponder a:

- Cepa Variante: Mutante pre-core, existe una mutación espontánea luego de la seroconversión E
- Cepa Mutante: Mutación secundaria al tratamiento antiviral
- Conducta: Tratamiento

5. HBeAg (-) + DNA 2.000 – 20.000 + ALT 1-2.

- Constituye una situación intermedia entre la replicación activa HBeAg (-) y el estado de portador crónico inactivo
- Ante persistencia de este estado, o paciente mayor de 40 años, considerar biopsia hepática
- Conducta: Seguimiento clínico y analítico (Hepatograma y carga viral) y eventual tratamiento

6. HBeAg (-) + DNA < 2.000 + ALT normales (Portador crónico inactivo)

- Representa el status ideal de la infección crónica por HBV
- No hay replicación viral, no hay inflamación hepática clínicamente significativa. La enfermedad no progresa, o levemente, en esta etapa
- Se pueden observar distintos grados de fibrosis y cirrosis inactiva, consecuencia de una injuria hepática severa en la etapa de inmuno-eliminación. Presentan riesgo de HCC
- La probabilidad de curación (Positivización del Anti-HBs y negativización del HBsAg) es del 0.5-3% anual.
- En pacientes sin tratamiento, el riesgo de pasar a un estado replicativo (nº 4) es del 10-20%. Puede producirse reactivación del HBV espontánea o 2º a inmunosupresión.
- Conducta: Seguimiento con control clínico y analítico (enzimas y DNA).
 - Cada 3 meses el 1º año
 - Luego cada 6-12 meses para descartar la probabilidad de una reactivación

Hepatitis B resuelta:

- Se define como la negativización prolongada del HBsAg luego de una infección aguda o crónica.
- Se caracteriza por la presencia de anti-HBc (+), con o sin anti-HBs (+), niveles bajos o nulos de DNA sérico, enzimas normales y ausencia de inflamación

Infección oculta por HBV:

- Presencia de HBV-DNA en el hígado en individuos con HBsAg (-); con DNA detectable en suero (< 200 UI/ml) o no, asociados o no a marcadores serológicos de infección previa por el HBV
- Su importancia clínica radica en el potencial riesgo de transmisión HBV
- Se recomienda buscarla en: inmunodeprimidos (IS), VIH, HCV. Podría ser de utilidad determinar el DNA ante el hallazgo de anti-HBc total aislado

Reactivación hepatitis B:

- Reparición de inflamación en un portador crónico inactivo, o en un individuo que presentaba hepatitis B resuelta

Biopsia hepática

- Evalúa el grado de necro-inflamación y el estadio de fibrosis
- Permite definir la presencia de daño crónico por HBV en pacientes con hepatitis aguda
- Es de utilidad en situaciones clínicas donde el nivel de ALT y/o de viremia no cumplen con los criterios para comenzar tratamiento, permitiendo la decisión de comenzar tratamiento
- Es recomendable en co-infectados VIH que son evaluados para tratamiento
- Ante evidencia de cirrosis no está indicada la biopsia

Tratamiento

Objetivos principales

- Supresión sostenida de la replicación viral
- Disminución del daño hepático crónico
- Prevención de evolución a cirrosis, falla hepática y HCC

- **Parámetros necesarios:**

- Normalización sostenida de las ALTs
- Disminución sostenida del DNA viral, hasta ser indetectable
- Mejoría histológica
- Seroconversión del antígeno e (en pacientes HBeAg positivos)

- La seroconversión del HBsAg no se incluye en los objetivos, ya que es impráctico, porque ocurre muy esporádicamente (objetivo ideal)

- **Objetivos a corto plazo:**

- En HBeAg (+): Seroconversión duradera del sistema E
- En HBeAg (-) o en HBeAg (+) que no logran seroconversión:
 - DNA no detectable duradero en terapia con nucleósidos.
 - DNA < 2.000 UI/ml luego de tratamiento con PEG-IFN

¿Cuándo tratar?

Pacientes sin contraindicaciones, que presenten 2/3 de los siguientes:

- **Elevación de ALT > 2 VN**
- **Carga viral alta: DNA > 2.000 UI/ml (> 10.000 copias/ml)**
- Biopsia con signos de actividad inflamatoria moderada-severa (A2 o más) y/o fibrosis significativa (F2 o mayor, por METAVIR)

El HBeAg y el anti-HBe ya no son variables que diferencian distintos grupos de pacientes, debido a que se recomienda el mismo punto de corte de HBV DNA para comenzar tratamiento en ambos tipos de pacientes (DNA $\geq$ 2.000 UI/ml)

En los pacientes con ALT normal y/o DNA menor al límite descripto, la biopsia hepática puede definir la indicación de tratamiento.

Criterios de respuesta (Rta.)

Rta bioquímica: Normalización de los niveles de ALT.

- **Rta bioquímica sostenida:** Presentar ALT normal cada 12 semanas durante al menos 1 año, luego de finalizado el tratamiento

Rta. serológica:

- **En HBeAg (+):** Seroconversión del sistema E (Sc E). Aquí se recomienda el monitoreo del sistema e cada 24 semanas hasta la Sc. DNA no detectable por PCR
- **En HBeAg (-):** DNA no detectable por PCR
- Seroconversión S en ambos tipos.

Rta. virológica:

En pacientes tratados con IFN:

- La falla terapéutica 1º aún no ha sido bien definida
- **Rta virológica:**
 - DNA < 2.000 UI/ml
 - Se evalúa a las 24 sem y al final del tratamiento (48 semanas)
 - Luego a las 24 y 48 semanas de fin de tratamiento. Esto último se considera Rta virológica sostenida. Se deben monitorear también con ALT y sistema E

En pacientes tratados con nucleósidos:

- Falla terapéutica 1º: Descenso < 1 log del DNA a los 3 meses de terapia (12 semanas), en relación al basal pre tratamiento. Cambiar de droga
- Rta virológica: DNA indetectable por PCR. Se evalúa cada 3-6 meses durante el tratamiento, según la severidad y el tipo de nucleósido
La rta. virológica sostenida puede equipararse a la establecida para el tratamiento con IFN (DNA < 2.000 UI/ml a 12 meses de fin tratamiento)
- Rta virológica sub-óptima: Disminución inicial del nivel de DNA $> 1-2$ log UI/ml, con persistencia de DNA detectable en la semana 24 de tratamiento, en pacientes adherentes al mismo.
Aquí se debe cambiar o adicionar otra droga más potente
- Recaída virológica intra-tratamiento: Aumento de los niveles de DNA > 1 log UI/ml durante el tratamiento con análogos nucleósidos, comparado con el nadir. Debe considerarse la posibilidad de mala adherencia al tratamiento, o resistencia (menos frecuente). Puede preceder a un aumento en las enzimas hepáticas (recaída bioquímica)

Recaída virológica: Aumento del DNA sérico ≥ 1 log, después de 4 semanas de finalizado el tratamiento.

Rta. Histológica: Disminución de 2 puntos en la actividad, sin progresión de la fibrosis.

Rta. Completa: Respuesta bioquímica y virológica, con negativización del HBsAg.

Lamivudina (1998)

Análogo nucleósido, es un antiviral directo que no produce daño hepatocelular. El objetivo es inhibir la replicación viral en forma sostenida. No se recomienda como droga de 1º línea debido a una alta tasa de cepas resistentes.

- La Seroconversión E es $< 20\%$ anual
- Ventajas: No existen efectos colaterales importantes. Puede utilizarse en inmunosuprimidos (IS) y estadios avanzados de la enfermedad hepática, asociada a adefovir. Tiene bajo costo
- Desventajas: Tratamiento prolongado. Ajustar según función renal (Cl < 50 ml/min). Presenta una alta tasa de resistencia y emergencia de mutantes ($> 15\%$ anual, alcanzando el 70% a los 5 años de tratamiento)
- Dosis: 100 mg/día

Adefovir (2002)

Análogo nucleótido. Menor o igual inhibición viral que la lamivudina. Ha sido reemplazado como droga de primera línea por el entecavir y el tenofovir. Alternativa a las cepas mutantes resistentes a la lamivudina, aunque también presenta resistencia, en especial después del 2º año de tratamiento. Ajustar según función renal (Cl < 50 ml/min).

- La Seroconversión E es del 12% anual
- Produce menor resistencia viral (nula el 1º año, alcanza el 15% a los 4 años)
- Dosis estándar: 10 mg/día

Entecavir (2005)

Análogo nucleósido. Es el antiviral más potente; inhibición viral más efectiva que lamivudina y adefovir. Demostró mayores tasas de mejoría histológica, disminución del DNA viral y normalización de ALT.

Útil para el tratamiento de cepas salvajes y mutantes post tratamiento

- Sc HBeAg es del 21% al año, superando el 40% a los 3 años
- Baja tasa de resistencia ($< 1\%$ a los 5 años, en pacientes vírgenes de tratamiento)
- Desventaja: Alto costo. Ajustar según función renal (Cl < 50 ml/min)
- Dosis: 0.5 mg/día

Interferón pegilado alfa 2a y 2b (2005)

Efecto inmunomodulador. Estudios han reportado que es más efectivo que el interferón estándar y que la lamivudina. No hay estudios que lo comparen con adefovir y entecavir.

- Dosis: 180 µg/semana por 48 semanas (duración limitada)
- No presenta resistencia y genera alto grado de seroconversión
 - En HBeAg (+): La SC HBeAg es 27% a las 48 semanas, y 32% a las 24 semanas de finalizar el tratamiento. La pérdida del HBsAg al año del tratamiento es 3-7%
 - En HBeAg (-): Respuesta virológica de fin de tratamiento del 63%; a los 6 meses de fin de tratamiento, una respuesta del 19%. La pérdida del HBsAg a los 6 meses de fin de tratamiento es 3%
- No muestra tan buenos resultados en pacientes HBeAg negativos
- Desventajas: Efectos adversos y pobre tolerancia. Puede desencadenar insuficiencia hepática en la enfermedad avanzada
- Contraindicado: En trasplantados y cirróticos descompensados. Así como en enfermedad psiquiátrica activa, enfermedades autoinmunes, leucopenia o trombocitopenia severas, y en embarazo.
- Se considera una buena alternativa en pacientes sin contraindicaciones, ni coinfectados con HDV, HCV y VIH. Es la alternativa terapéutica más costosa

Telbivudina (2006)

Análogo nucleósido. Antiviral más potente que la lamivudina y el adefovir. Muestra resistencia del 5-25% a 2 años de tratamiento (pacientes HBeAg positivos); mayor que el entecavir y tenofovir. Su resistencia está dada por la misma mutación puntual que en la lamivudina, por lo que no puede utilizarse al aparecer resistencia a ésta (resistencia cruzada). Ha quedado en desuso, no debe ser indicada como tratamiento de 1º línea.

Tenofovir (2008)

Análogo nucleótido; inhibidor de la polimerasa del HBV y de la transcriptasa reversa del VIH (Originalmente aprobado para el TARV). Mayor actividad antiviral que lamivudina y adefovir.

- No se ha reportado resistencia en tratamientos durante 5 años
- El tratamiento prolongado se ha asociado a osteopenia. Ajustar según función renal (Cl < 50 ml/min)
- Sc E del 21% al año, con DNA indetectable al año en el 74%
- Dosis: 300 mg/día

Tratamiento de Hepatitis Aguda Severa HBV

- Se recomienda el contacto temprano con un centro de trasplante
- Deben recibir tratamiento antiviral con nucleósidos todos los pacientes en quienes se considere la posibilidad de un trasplante hepático (TH)
- En pacientes que no pueden acceder al TH:
 - Deberá decidirse el tratamiento en forma individual
 - Iniciar con drogas potentes como el Entecavir (ETV) y Tenofovir (TDV)
 - La duración del tratamiento no está establecida
 - El Interferón (IFN) está contraindicado

Antígeno e	Carga Viral	ALT	Tratamiento
Positivo	> 20,000	↑	Tratamiento: Tenofovir, Entecavir o Peg-Interferón (1ra. elección).
Positivo	> 20,000	Normal	No tratamiento por bajas tasas de seroconversión. Considerar biopsia en > 40 años o ↑ de ALT. Si Tto: Adefovir, Entecavir o Peg-Interferón.
Positivo	< 20,000	Normal	No tratamiento. Monitoreo cada 6 a 12 meses. Considerar Tto si biopsia con actividad importante.
Negativo	> 20,000	↑	Adefovir, Tenofovir, Entecavir o Peg-Interferón (1ra. elección). Se prefieren drogas con baja tasa de mutación, ya que se instauran Ttos de larga duración.
Negativo	≥ 2,000	Normal	Considerar biopsia en > 40 años o ↑ de ALT. Si biopsia con actividad importante considerar Tto: Adefovir, Tenofovir o Peg-Interferón.
Negativo	< 2,000	Normal	Portador crónico inactivo. No tratamiento. Monitoreo cada 6 a 12 meses. Considerar Tto si biopsia con actividad importante.

Tratamiento sugerido:

- En todos los pacientes se debe disponer de una determinación cuantitativa DNA previo al inicio del tratamiento.
- Son consideradas drogas de primera línea:
 - PEG IFN alfa 2a, Entecavir (ETV) y Tenofovir (TDV)

PEG-IFN alfa 2º:

- Estaría indicado como tratamiento inicial en:
 - Pacientes jóvenes
 - Sin co-morbididades
 - Criterios de buena respuesta (ALT elevada y niveles bajos de DNA)
- Laboratorio completo y TSH deben ser monitoreadas cada 3 meses
- El tratamiento con PEG-IFN debe controlarse con sistema E y DNA cuantitativo a los 6 y 12 meses intra tratamiento; y a los 6 y 12 meses post tratamiento; tanto en pacientes con o sin HBeAg
- El HBsAg debe ser solicitado anualmente, en pacientes con DNA indetectable, a partir de la Sc E
- Si pierde el HBsAg, solicitar el anti-HBs en forma anual

No se ha demostrado mayor eficacia terapéutica con esquemas combinados de PEG-IFN asociado a nucleós(t)idos en respuesta serológica/virológica sostenida. Por ende las combinaciones no están recomendadas.

Análogos nucleós(t)idos:

- Indicado en pacientes con niveles de DNA muy elevado, y/o niveles de ALT bajos (< 2 VN): es preferible utilizar Entecavir o Tenofovir
- También preferidos en pacientes con predictores de respuesta negativos al tratamiento con IFN, falta de respuesta al IFN, contraindicaciones y/o intolerancia al mismo

- En el tratamiento con nucleós(t)idos se debe controlar cada 6 meses los niveles de DNA y ALT, así como HBeAg y anti-HBe en aquellos con hepatitis crónica HBeAg (+)

Duración de tratamiento en HBeAg (+):

- Extenderse al menos 1 año, hasta los 12 meses luego de haber obtenido la Sc E; y en ausencia de DNA sérico (duración indefinida)
- La pérdida del HBsAg al año del tratamiento es 2% con entecavir, y 3% con tenofovir
- Debe medirse la función renal cada 3 meses el 1º año, luego cada 6 meses

Duración de tratamiento en HBeAg (-):

- Deben ser administrados hasta obtener la negativización sostenida del HBsAg, en un promedio de 5-10 años, con aparición del anti-HBs (Sc S). Continuar tratamiento por 6 meses más y luego suspender
- En pacientes que no negativizan el HBsAg, pero con DNA indetectable y fibrosis temprana, se está estudiando la posibilidad de limitar la duración del tratamiento
- En pacientes adherentes, la tasa de remisión virológica > 95% puede ser mantenida con entecavir o tenofovir a los 3-5 años
- La pérdida de HBsAg es excepcional durante los 1ros 4-5 años de tratamiento

Suspensión de nucleósidos:

- Ante falla terapéutica 1º
- Ante recaída virológica intra-tratamiento

Ambas situaciones pueden ocurrir por emergencia de cepas mutantes resistentes, o falta de adherencia al tratamiento (mucho más frecuente).

En el tratamiento con análogos nucleós(t)idos, ante la ausencia de respuesta 1º, respuesta sub-óptima en el 1º año, o recaída virológica, se debe considerar otra opción terapéutica, debido al alto riesgo de desarrollar resistencia.

Resistencia al tratamiento

Antes del diagnóstico de resistencia, descartar otros factores de no respuesta:

- Falta de adherencia
- Patologías concomitantes (obesidad o mala-absorción)

La sospecha de resistencia al tratamiento:

- Ante irrupción virológica de 10 veces el valor previo de DNA viral
- Reaparición en suero del DNA, luego de un período de indetectabilidad
- Elevación > 1 log durante el tratamiento, luego de haber presentado una respuesta virológica

El diagnóstico de resistencia exige la genotipificación para detectar la mutación involucrada.

Si se continúa el mismo tratamiento el paciente presentará rebote virológico (DNA > 20.000) y aumento de las transaminasas. La terapia de rescate debe hacerse con otra droga que no presente resistencia cruzada con la primera; ya sea sustituyéndola o adicionándola al esquema. Se prefiere añadir una 2º droga ya que continuar con monoterapias podría llevar a HBV multi-resistente.

- Resistencia a Lamivudina: Reemplazar por, o agregar TDV (o ADV)
- Resistencia a Entecavir: Se ha demostrado actividad de Adefovir o Tenofovir, se sugiere combinación, adición o cambio
- Resistencia a Tenofovir: Debería adicionarse Entecavir. (El cambio a ETV podría ser suficiente en pacientes que no fueron tratados con Lamibudina (LVD))

Los pacientes bajo tratamiento con análogos nucleós(t)idos deben ser evaluados para resistencias de manera periódica:

- Solicitar DNA viral cada 3 meses
- Aquellos con DNA detectable a las 24 semanas → Fallo primario del tratamiento. Riesgo aumentado de desarrollar resistencia al tratamiento

Poblaciones especiales

Cirrosis

Cirrosis compensada: Deben ser tratados independientemente de los niveles de enzimas y DNA, incluso con carga viral < 2.000 UI/ml. Se propone tratar a este grupo de pacientes debido al riesgo de insuficiencia hepática que pueden presentar frente a una reactivación del HBV.

- El PEG-IFN podría estar indicado en cirróticos con Child A y criterios favorables de respuesta al tratamiento; sino utilizar ETV o TDF
- La duración de tratamiento es por tiempo prolongado (indefinido), independiente de la presencia o no del HBeAg
- El nivel de viremia debe controlarse cada 3 meses en pacientes con cirrosis, así como realizar la vigilancia para HCC, a pesar de la remisión virológica

Cirrosis descompensada: Requieren tratamiento antiviral urgente con cualquier nivel de viremia (HBV DNA detectable), independientemente del nivel de ALT. Esto está dirigido a frenar el estado replicativo y prevenir la aparición de mutantes resistentes.

- El tratamiento con IFN está contraindicado
- Comenzar con Entecavir 1mg/día, o Tenofovir
- Se puede plantear tratamiento combinado con adefovir + lamivudina o telbivudina, entecavir, o tenofovir; siempre en manejo conjunto con el equipo de trasplante hepático

Mujeres embarazadas

En mujeres embarazadas se puede considerar el tratamiento con análogos nucleós(t)idos para proteger la salud de la madre y para prevenir la irrupción virológica en el recién nacido vacunado:

- En particular en madres con carga viral alta (>10⁶ IU/ml) y durante las últimas 4 a 12 semanas de embarazo
- Embarazada con fibrosis avanzada o cirrosis

Si no presenta signos de fibrosis avanzada (> F2), el tratamiento debería posponerse para después del embarazo. Sin embargo la transmisión vertical puede ser prevenida al administrar al recién nacido 3 dosis de vacuna y 1 dosis de inmunoglobulina, por lo que la indicación de tratamiento materno es controversial. Se podría utilizar Lamivudina durante el último trimestre del embarazo para disminuir la elevada carga viral.

La droga de elección en embarazo es Tenofovir (categoría B).

El resto de los análogos nucleósidos son categoría C.

Continuar tratamiento hasta el 3º mes post parto, debido a que la seguridad durante la lactancia es desconocida.

Co-infección HBV-VIH

El 5-10% de los pacientes VIH se encuentran co-infectados con HBV.

La co-infección, en pacientes con CD4 < 200 C/ml, puede empeorar la historia natural de la hepatitis crónica por HBV, con progresión más rápida a cirrosis, descompensaciones y muerte de causa hepática.

- La seroconversión HBeAg es menos frecuente
- Los niveles de DNA son más elevados y hay mayor lesión hepática

En pacientes con co-infección HBV-VIH se debe considerar el tratamiento antiviral siempre que haya injuria hepática, independientemente del recuento de CD4. El tratamiento del VIH puede llevar a la reactivación de la hepatitis B por reconstitución inmune.

En aquellos que NO requieran TARV: (CD4 > 500 C/ml)

- Con DNA < 2.000 UI/ml se recomienda NO tratar y monitorear cada 6 meses
- Ante tratamiento, se prefieren drogas sin efectos sobre el VIH: Adefovir o peg-interferón (casos seleccionados)

En pacientes con CD4 < 350 C/ml, o bajo tratamiento con TARV, se opta por drogas con efecto sobre ambos virus: Tenofovir, o Tenofovir + Lamivudina.

No se debe utilizar Entecavir como monoterapia, debido a una acción anti-VIH de esta droga con aparición de variantes resistentes del VIH.

Co-infección HBV-HCV

La prevalencia de co-infección no es baja, oscila entre 10-66%.

Los pacientes que presentan co-infección HBV-HCV presentan mayor injuria hepática y mayor probabilidad de cirrosis y HCC.

En estos pacientes generalmente un virus es dominante, mediante interferencia viral; presentando solo PCR (+) a

un virus, con disminución de la replicación viral del otro virus; aunque algunos pueden presentar viremia alternante. No hay evidencias firmes sobre cómo tratar la co-infección HBV-HCV:

- Si se indica tratamiento para el virus dominante, podría resurgir el segundo virus, al finalizar el tratamiento
- En el caso de predominar el HCV (la mayoría de los casos), debe indicarse tratamiento con PEG-IFN + ribavirina, controlando la replicación del HBV
- La seroconversión HBV puede alcanzarse tras el tratamiento para HCV, o el paciente puede permanecer como portador crónico inactivo
- Si existiesen evidencias de persistencia o aumento en la replicación del HBV, se debe agregar Entecavir o Tenofovir
- Algunos recomiendan tratamiento combinado para ambos virus: Análogos nucleós(t)idos + PEG IFN + ribavirina

Pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (IS)

En pacientes portadores de HBsAg que deben ser sometidos a Quimioterapia (QT) u otros tratamientos IS, la reactivación del HBV es una complicación frecuente, entre el 20-50% de los casos, con una mortalidad entre 15-40%. Puede ocurrir en cualquier momento de la IS, o luego de finalizada la misma.

Se manifiesta por un aumento abrupto del DNA (≥ 1 log UI/ml) en un paciente con HBV resuelto o inactivo, con anti-HBc (+), con o sin HBsAg.

Evolución:

- Remisión espontánea de la reactivación
- Hepatitis severa

Recomendaciones:

- Se debe investigar la presencia de HBsAg y anti-HBc en todo paciente que se vaya a indicar tratamiento inmunosupresor, antes de comenzar el mismo. En algunos solicitar también DNA viral y anti-HBs
- Vacunación para HBV en pacientes seronegativos
- En HBsAg (+), comenzar tratamiento para HBV antes de la IS
- Lamivudina preventiva reduce la frecuencia y la severidad de la reactivación, así como mejora la sobrevida. Se está sugiriendo el uso de drogas de 1º línea como Entecavir o Tenofovir
- La incidencia de reactivación descende en forma significativa con la terapia profiláctica con Lamivudina a un 0-4% de los pacientes tratados
- Comenzar 2-4 semanas antes de la IS, y continuar hasta 6-12 meses luego de finalizada (con cualquier nivel de DNA)
- Si el tratamiento IS será > 6 meses, o presentan altos niveles de DNA, se recomienda utilizar Entecavir o Tenofovir, en lugar de Lamivudina. El IFN está contraindicado

En pacientes HBeAg (-), con perfil serológico de infección previa por HBV, la incidencia de reactivación no es bien conocida, y no hay acuerdo sobre la indicación de tratamiento profiláctico.

Se indica monitoreo estrecho durante el período de IS, y tratamiento precoz con antivirales en caso de evidencia de reactivación.

- Monitoreo con enzimas, HBsAg y DNA por PCR

Bibliografía

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350(11):1118-1129.
2. *J. Dig Dis* 2011 Dic; 12 (6): 436-42
3. *World J. Gastroenterol.* 2011 Apr 7; 17 (13): 1690-3
4. *World J. Gastroenterol.* 2010 Jan 28; 16(4): 496-500
5. *World J. Gastroenterol Hepatol* 2013 Feb; 28 (2): 279-84
6. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008;48(1):S2-19.
7. *Rev Esp Enferm Diag.* 2012 Aug; 104 (8): 399-404
8. *World J Gastroenterol.* 2012 Mar. 28; 18 (12): 1279-85
9. Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver International* 2011;31(5):676-684.
10. Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades. *Journal of Gastroenterol and Hepatology* 2011 Diciembre;26(1):138-143.
11. *Br J Pharmacol* 2012 Jan; 165 (1) : 67-74
12. Faimboin H, Marciano S, Di Benedetto N, et al. Consenso argentino de hepatitis B. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43(1):59-74.
13. Osborn J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2012 Jul;57(1):167-185.
14. Liaw YF. Clinical Utility of Hepatitis B Surface Antigen Quantitation in Patients With Chronic Hepatitis B: A Review. *Hepatology* 2011;54:E1-E9.
15. Christensen PB, Clausen MR, Krarup H, et al. Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011. *Dan Med J* 2012;59(6):44-65.
16. Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;56(1):S112-S122.

INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS C

Autores: Leonardo Garavento, Martín Yantorno

Generalidades

- El virus de la hepatitis C (HCV) es un virus ARN, de la familia Flaviridae, del género Hepacivirus.
- Entre el 55-85% desarrolla una infección crónica, con un riesgo de progresión a cirrosis de 5-25% a 25 años. En pacientes cirróticos el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma (HCC) es de 3-5% por año.
- Los pacientes que se presentan como una hepatitis aguda sintomática tienen mayores posibilidades de hacer un clearance espontáneo, en relación a las formas asintomáticas, como así también el sexo femenino, con una tasa de resolución espontánea del 40%.
- La infección crónica por HCV es la principal causa de muerte por enfermedad hepática y la etiología más frecuente que conduce al trasplante hepático en Estados Unidos.
- El tratamiento puede evitar o disminuir la progresión a una enfermedad hepática avanzada, incluyendo la cirrosis y el hepatocarcinoma.

Epidemiología

- Se estima que el 3% de la población mundial está infectada por el virus, con 130 a 170 millones de casos, 3 a 4 millones de casos nuevos al año y 13 millones de casos en América.
- En nuestro país, la prevalencia de anticuerpos contra el virus C (Anti-HCV) en la población general se estima cercana al 2% (baja endemidad).
- La prevalencia en drogadictos endovenosos (DIV) es mayor al 50%.
- Se estima que la mortalidad relacionada al HCV (por insuficiencia hepática y HCC) continuará en ascenso en las siguientes dos décadas.
- Se recomienda realizar investigación del HCV en aquellas personas nacidas entre los años 1945 - 1965.

Vías de transmisión

- La vía parenteral es la más frecuente. Incluye el uso de drogas EV o nasales, accidentes laborales con elementos punzo-cortantes, transfusiones de sangre o hemoderivados (antes de 1987), trasplante de órganos sólidos o médula ósea (antes de 1992). No se transmite por leche materna.
- La vía sexual y perinatal es poco efectiva (mayor riesgo en HIV y hombres que tienen sexo con hombres promiscuos).

Manifestaciones clínicas

- **Hepatitis aguda:** en el 20-25% de los casos. Las formas sintomáticas tienen más posibilidades de resolución y clearance viral espontáneo (mayor en niños, mujeres jóvenes, genotipo viral G2, 3). Asintomática en el 70-80% de los casos, la forma icterica aparece en el 20% restante. Pueden presentar síntomas inespecíficos como fiebre, adinamia, mialgias, hiporexia, náuseas, vómitos y prurito.
- **Hepatitis severa y fulminante:** es infrecuente, y si bien existen casos reportados, algunos discuten esta forma de presentación.
- **Hepatitis crónica:** en aproximadamente un 80% de los casos. Hasta un 30% desarrolla cirrosis en un tiempo medio de 30 años, por ello es fundamental conocer la fecha probable de infección para determinar el tipo de convivencia entre el huésped y el virus y la posible evolución. Factores que favorecen la progresión en la infección crónica por HCV:
 - Demográficos: edad >40 años, sexo masculino
 - Toxinas: alcohol, tabaco y marihuana
 - Coinfección HBV
 - Inmunosupresión: coinfección HIV, postrasplante
 - Metabólicos: esteatosis, insulino resistencia, sobrecarga de hierro
 - Genéticos: polimorfismos IL-B28 (polimorfismos CT y TT)
- **Hepatocarcinoma:** 3 - 4% anual en pacientes cirróticos.

• **Manifestaciones extrahepáticas:**

- Hematológicas: crioglobulinemia mixta esencial, linfoma no-Hodgkin tipo B, gammopatías monoclonales
- Dermatológicas: porfiria cutánea tarda, liquen plano
- Nefrológicas: glomerulopatía membranoproliferativa
- Reumatológicas: tiroiditis autoinmune, síndrome Sicca, poliartritis, dermatomiositis
- Metabólicas: insulinoresistencia, diabetes

Pruebas diagnósticas

• **Pruebas serológicas (Acs Anti-HCV)** detección de anticuerpos para el HCV por ELISA. Indican infección pasada o en curso. Se desarrollan de 1 a 6 meses luego de la infección. Pueden estar ausentes en inmunodeprimidos. Se utilizan como método de screening (DIV actuales o pasados, HIV, antecedentes de transfusiones o trasplantados, hijos de madres con HCV, parejas de pacientes con HCV, personal de salud) y como método diagnóstico. También se puede utilizar el método RIBA/LIA, test suplementario al ELISA que permite caracterizar los antígenos virales específicos contra los cuales están dirigidos los anticuerpos existentes detectados en el ELISA. Sólo tiene utilidad para confirmar un resultado con baja Rp (relación de positividad) o resultados discordantes ELISA (+), PCR cualitativa (-). Un resultado negativo indica falso positivo del ELISA; un resultado positivo con dos determinaciones de PCR cualitativas negativas indica infección resuelta.

Pruebas virológicas: detección del ARN viral y genotipificación

a) **Detección del ARN viral en suero:** indica infección en curso y replicación activa.

Puede ser cualitativa o cuantitativa (útil para monitoreo de la terapia antiviral; su negatividad no implica ausencia de viremia ya que puede existir una viremia mínima residual, según la sensibilidad del método).

Indicaciones del test cualitativo (EIA):

- Confirmación de infección activa en pacientes con Anti-HCV (+)
- Diagnóstico de infección aguda en período ventana
- Detección de infección oculta en pacientes inmunodeprimidos con Anti-HCV (-)
- Detección de transmisión vertical de hijos de madres HCV (+)

Indicaciones del test cuantitativo (Roche Taqman, otros): se recomienda utilizar un test comercial validado contra el estándar de OMS, preferiblemente PCR en tiempo real y expresar resultados en UI/mL, con su correspondiente logaritmo.

- Determinar niveles replicativos pre-tratamiento (predictor de respuesta)
- Analizar la cinética de respuesta al tratamiento

b) Genotipificación y subtipo (genotipos 1a, 1b, 1c, 2, 3, 4, 5, 6)

El genotipo 1 es el más frecuente en nuestro medio. El genotipo viral es un factor predictivo de respuesta al tratamiento antiviral con Peg-IFN + Ribavirina (PR) y define la duración del mismo. El genotipo 1 y 4 son los que tienen peor respuesta viral sostenida (RVS), seguidos en orden de menor a mayor respuesta por el 6, 5, 3 y el 2. Este test solo debe solicitarse a aquellos pacientes que van a ser considerados para el tratamiento.

Punción biopsia hepática (PBH)

Permite determinar el grado de inflamación y el estadio de fibrosis.

Indicaciones:

- Determinación del estadio de fibrosis para decisión terapéutica
- Evaluación previa al tratamiento (genotipos 1-4)
- Sospecha de hepatopatía asociada (hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica)

Elastografía hepática

Permite en forma no invasiva predecir el grado de fibrosis. Mayor especificidad para fibrosis avanzada. No permite evaluar hepatopatía asociada o actividad inflamatoria.

IL-28B

Es el predictor basal más fuerte de respuesta al tratamiento con PR. Su utilidad para el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) es controvertida.

Conceptos relacionados al tratamiento

El objetivo primario es erradicar la infección por el HCV. Esto se traduce en una mejoría de la lesión histológica, que evita la progresión de la enfermedad (de hepatitis crónica a cirrosis, de cirrosis compensada a descompensada o a hepatocarcinoma). La elección del mismo es individualizada, ajustada a cada paciente, ya la que la respuesta viral a la terapéutica estará relacionada a factores del huésped y del propio virus.

Factores predictivos de buena respuesta al tratamiento con PR

- Basales o pretratamiento: genotipo 2 y 3; carga viral <800.000 UI/ml; raza caucásica, fibrosis 0-1, la edad <40 años, sexo femenino, la ausencia de esteatosis y de enfermedades comórbidas, como la obesidad y la diabetes. Para el genotipo 1 se ha identificado al polimorfismo CC de la IL-28B, como el factor basal determinante de RVS más potente.
- Dinámicos o intratratamiento: la respuesta virológica rápida (HCV-RNA no detectable a la semana 4) ha sido identificada como el factor predictivo de respuesta más potente.

Factores predictivos de buena respuesta al tratamiento con AAD

- Baja carga viral basal, ausencia de fibrosis, raza caucásica y buena cinética viral temprana.
- A diferencia del PR, existe una diferente tasa de respuesta con los AAD en los distintos subtipos de genotipos, siendo mayor la respuesta en el subtipo 1b.
- El valor predictivo de la IL-28B y la diabetes pierden peso, debido a la mejor tasa de respuesta.

Tipos de respuesta

- **Respuesta bioquímica:** normalización del valor de transaminasas
- **Respuesta histológica:** disminución de 2 o más puntos el índice de actividad inflamatoria y 1 punto en el score de fibrosis
- **Respuesta viral (cinética viral):**

Para el tratamiento con PR:

Respuesta	Definición
RVS (Respuesta virológica sostenida)	RNA HCV indetectable a las 24 semanas de la finalización del tratamiento
RVR(Respuesta virológica rápida)	RNA HCV indetectable a la semana 4 de tratamiento
RVT(Respuesta virológica temprana)	Reducción > 2 log UI/ml del RNA HCV en semana 12
RVTc (Respuesta virológica temprana completa)	RNA HCV indetectable en semana 12
Respuesta Nula	Reducción < 2 log UI/mL del RNA HCV en semana 12
Respuesta Parcial	Reducción > 2 log UI/ml del RNA HCV en semana 12, pero detectable en semanas 12 y 24
<i>Breakthrough</i> Viroológico	Reaparición del RNA HCV en cualquier momento del tratamiento después de haber logrado una respuesta virológica
Recaída	Reaparición del RNA HCV una vez finalizado el tratamiento, en pacientes indetectables

Nuevas categorías de respuesta para el tratamiento con AAD

Respuesta	Definición
eRVR con Boceprevir (Respuesta virológica rápida extendida)	RNA HCV indetectable en las semanas 8 y 24 de tratamiento
eRVR con Telaprevir (Respuesta virológica rápida extendida)	RNA HCV indetectable en las semanas 4 y 12 de triple terapia
Respuesta en semana 8	En pacientes tratados con BOC, RNA HCV indetectable en semana 8 del inicio del tratamiento (4 sem. PR en lead in y 4 sem. triple terapia)
RVR Lead in	RNA HCV indetectable en semana 4 en tratamiento con PR

Conceptos básicos sobre cinética viral

- La posibilidad de alcanzar una RVS depende de la velocidad de respuesta. Cuanto menor es el tiempo para lograr un clearance viral, mayor la probabilidad de lograr una RVS.
- La RVT es el predictor más fidedigno para alcanzar una RVS. Su ausencia es la forma más precisa de identificar a los “no respondedores”.
- La RVR es un predictor confiable para alcanzar posteriormente una RVS. Lograr una RVR permite acortar el tratamiento en casos determinados (“respondedores rápidos”).
- Los llamados “respondedores lentos”, pacientes con una respuesta tardía (clearance viral entre semana 12 y 24) pueden beneficiarse de tratamientos más prolongados.

Contraindicaciones para el tratamiento

- Cirrosis descompensada
- Depresión severa, psicosis, ideación o intento de suicidio
- Epilepsia no controlada
- Patologías concurrentes, tales como enfermedad cardiovascular grave, diabetes descompensada
- EPOC severo
- Trasplantados de riñón, corazón o pulmón
- Enfermedades autoinmunes, incluyendo la hepatitis autoinmune
- Retinopatía
- Hemoglobinopatías graves, como la talasemia mayor y otras anemias hemolíticas, las cuales son contraindicaciones relacionadas con el uso de la RBV (en estas circunstancias se puede indicar monoterapia con PEG-IFN)
- Embarazo o imposibilidad de sostener anticoncepción. La concepción debe ser evitada durante el tratamiento y por al menos 6 meses después de que este haya finalizado (incluye tratamiento en pacientes de ambos sexos)
- Trombocitopenia (<50.000 plaquetas/ml)
- Neutropenia (<1.000 células/ml)
- Anemia (hemoglobina <10 gr/dl)
- Tratamientos farmacológicos concomitantes: varias drogas están contraindicadas en uso combinado con AAD
- Consumo abusivo de alcohol y/o drogas

Quiénes deben tratarse?

- Todos los pacientes con hepatitis crónica por HCV, naïve de tratamiento, que quieran ser tratados y no tengan contraindicaciones, deben ser considerados candidatos a recibir tratamiento. Debe iniciarse en los pacientes con fibrosis avanzada (score de METAVIR F3–F4) y debe ser considerado en los pacientes con fibrosis moderada (F2).
- En los pacientes con enfermedad hepática leve, especialmente en los pacientes con infección de larga data, los riesgos y beneficios del tratamiento deben ser valorados en forma individual, teniendo en cuenta la expectativa de vida del paciente y la perspectiva de las drogas a desarrollarse en el futuro.
- Los pacientes infectados con el G1 de HCV no respondedores a un tratamiento previo con PR deben ser tratados con triple terapia, y no con un nuevo curso de terapia doble con PR, ya que el agregado de AAD mejora sustancialmente la RVS. En estos casos es fundamental conocer la respuesta al tratamiento realizado previamente, para ajustar el esquema de triple terapia según esa respuesta anterior. En caso de no conocer con precisión la respuesta previa, el paciente debería tratarse como un respondedor nulo para optimizar las posibilidades de obtener una RVS. Otra alternativa a discutir en estos casos es la utilización de una fase de “lead-in” para definir si es un paciente respondedor o no respondedor al IFN.
- Pacientes sin contraindicaciones + ARN-HCV reactivo con amino transferasas normales o elevadas más:
 - Fibrosis hepática estadio ≥ 2 (los pacientes con genotipos 2 y 3 son buenos candidatos a tratamiento y pueden tratarse independientemente de la disponibilidad de biopsia para definir fibrosis).
 - Manifestaciones extrahepáticas.

Manejo**Infección aguda**

- No existe un marcador serológico de enfermedad aguda (IgM), la mayoría de los casos son asintomáticos y los niveles de transaminasas son poco elevados y fluctuantes, por lo que el diagnóstico es difícil.

- Criterios propuestos para el diagnóstico:
 - Primarios (infección confirmada): HCV RNA + en un paciente con serología previa negativa; seroconversión del HCV.
 - Secundarios (infección probable): ALT > 10-20 VN; exposición documentada o sospechada al virus dentro de los últimos 6 meses; exclusión de otras causas.
- Los anticuerpos Anti-HCV pueden aparecer a los 2 meses y el ARN viral se encuentra presente a las 2 semanas.
- Luego de una exposición al virus conocida se recomienda:
 - Detección del HCV RNA: en forma inmediata y en las semanas 4 y 12
 - Detección del anti-HCV: en forma inmediata y en la semana 12
 - Determinación de ALT: en forma inmediata y en las semanas 4 y 12
- En los pacientes **sintomáticos**, se debe aguardar hasta 12 semanas, por la posibilidad de lograr un clearance viral espontáneo. Aunque los genotipos 1 y 4 podrían tener una mejor respuesta si el tratamiento se inicia en la semana 8.
- En los **asintomáticos**, la probabilidad es menor, por lo que el tratamiento debe iniciarse inmediatamente.
- Resolución espontánea (RE):
 - Se produce en el 25 % de los pacientes con HCA.
 - Es más frecuente en los pacientes sintomáticos y en las mujeres.
 - Se relaciona con el genotipo del IL28B (CC mayor RE) y la respuesta inmune celular.
 - La mayoría la presentará dentro de las 12 semanas de iniciados los síntomas.
 - Seguimiento de 6 a 12 meses para confirmarla.
- Si bien existe evidencia que confirma la efectividad del interferón estándar para el tratamiento de la infección aguda, las guías recomiendan el uso de interferón pegilado (IFN-PEG) por su facilidad en su administración, por un período de 12-24 semanas en las dosis habituales (véase más abajo) que logra una RVS de 85-90%. El agregado de ribavirina (RBV) no ha demostrado mejorar la respuesta.

Infección crónica

- Determinar el tiempo transcurrido entre la probable fecha de infección y la del diagnóstico, para establecer el tipo de convivencia entre el huésped y el virus.
- Evaluar mediante el uso de datos clínicos, bioquímicos e imagenológicos si el paciente se encuentra en estadio cirrótico y si ésta se encuentra compensada o no (la descompensación es una contraindicación para el tratamiento).
- Identificar la presencia de comorbilidades: serología para HIV, otros virus hepatotrofos (si son negativos: vacunar), glucemia, función renal, perfil tiroideo.
- Biopsia hepática: Cuándo realizar?
 - Recomendada en todos aquellos que recibirán tratamiento con genotipos 1, 4,5 o 6. Los genotipos 2 y 3 pueden tratarse sin biopsia.
 - Pacientes que no recibirán tratamiento pero se desea conocer el pronóstico de la enfermedad y el grado de fibrosis.
 - En caso de sospecha de asociación con otras hepatopatías (hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica, hemocromatosis).

Con qué tratar?

- IFN-PEG $\alpha 2a$ (180 μ g/semana vía subcutánea) o $\alpha 2b$ (1.5 μ g/Kg/semana vía subcutánea) Ambos han demostrado igual eficacia. Actúan por distintos mecanismos: inmunomodulador, estimulación de la respuesta de linfocitos T citotóxicos, inhibición directa de la replicación viral.
- Ribavirina: la dosis de tratamiento depende el genotipo viral y el peso del paciente. Se administra por vía oral en dos tomas diarias.
 - Genotipos 1,4,5 o 6: <75kg de peso 1000 mg/d, >75kg de peso 1200 mg/día.
 - Genotipos 2 o 3: 800 mg/d sin importar el peso del paciente.
- Antivirales de acción directa (AAD): actualmente existen dos inhibidores de la proteasa (IP, contra las proteasas NS3/4A) disponibles y aprobados para el tratamiento de los pacientes infectados con el genotipo 1, son el Boceprevir (BOC) y el Telaprevir (TVR). Ambos aumentan la tasa de RVS tanto en pacientes naïve como los tratados previamente, y siempre deben ser utilizados en combinación con IFN-PEG + Ribavirina (PR) ya que su uso aislado genera mutantes resistentes rápidamente.
- BOC: dosis de 800 mg (4 comprimidos) 3 veces por día, administrados con las comidas. Existen distintos esquemas de tratamiento de acuerdo a algunas variables como la RVR, RVT, tratamientos previos, fibrosis avanzada. Se observó que los pacientes de raza caucásica presentaban tasas de respuesta

mayores que los de raza negra. El valor predictivo positivo de respuesta de la RVR fue más importante que el origen étnico, aquellos pacientes con RVR presentaron tasas de RVS del 85 a 90%.

- TVR: dosis de 750 mg (2 comp) cada 8 horas con los alimentos, principalmente ricos en grasa. Se observó una aumento de la RVS independientemente de la raza, etnia o niveles de HCV RNA y estadio de fibrosis hepática. La tasa de RVS en aquellos pacientes que alcanzaron una RVRe fue >80%, siendo este ultimo el predictor mas importante. Aquellos que no alcanzaron una RVRe tuvieron tasas de respuesta del 58 al 62%.

Esquemas de tratamiento

- Genotipo 1: En los pacientes no cirróticos con una respuesta virológica temprana y extendida, se puede acortar la duración total del tratamiento de 48 a 24 o 36 semanas, dependiendo del IP utilizado y de la historia del tratamiento anterior del paciente, sin comprometer la posibilidad de RVS. Este enfoque permite reducir los riesgos de toxicidad, así como el costo del tratamiento. Cuando se aplican las normas de terapia guiada por la respuesta (TGR) se debe utilizar un test lo suficientemente sensible para determinar el nivel de la carga viral de HCV, que tenga niveles comparables o inferiores a los de la de detección utilizada en los ensayos clínicos (Cobas Taqman, cuantificación y detección: 25 UI/ml y 9,3 UI/ml).

a) Genotipo 1 naïve de tratamiento sin cirrosis

Droga	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 24	Trat a seguir	Duración total
BOC	Reducción >1 log	No detectable (ND)	<100 UI/ml	ND	Completar BOC + PR hasta semana 28	28 semanas
	Reducción >1 log	Detectable	<100 UI/ml	ND	1) Continuar BOC + PR hasta semana 36 y 2)continuar PR hasta semana 48	48 semanas
	Reducción >1 log	Detectable/ No Detectable	≥100 UI/ml	N/A	Discontinuar BOC + PR en la semana 12	
	Reducción <1 log	Detectable/ No Detectable	<100 UI/ml	ND	BOC + PR por 44 semanas, sin TGR	48 semanas
TVR	No detectable		No detectable	ND	1) Continuar las 3 drogas hasta semana 12 y 2) continuar PR hasta semana 24	24 semanas
	Detectable (pero ≤1000 IU/ml)		Detectable (pero ≤1000 IU/ml)	ND	1) Continuar las 3 drogas hasta semana 12 y 2) continuar PR hasta semana 48	48 semanas

b) Genotipo 1 en pacientes sin cirrosis recaídos

Droga	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 24	Trat a seguir	Duración total
BOC	Reducción >1 log	No detectable (ND)	<100 UI/ml	ND	Completar BOC + PR hasta semana 36	36 semanas
	Reducción >1 log	Detectable	<100 UI/ml	ND	1) Continuar BOC + PR hasta semana 36 y 2)continuar PR hasta semana 48	48 semanas
	Reducción >1 log	Detectable/ No Detectable	<100 UI/ml	ND	1) Continuar BOC + PR hasta semana 36 y luego 2)PR hasta semana 48	48 semanas
	Reducción <1 log	Detectable/ No Detectable	<100 UI/ml	ND	BOC + PR por 44 semanas, sin TGR	48 semanas
TVR	No detectable		No detectable	ND	1) Continuar las 3 drogas hasta semana 12 y 2) continuar PR hasta semana 24	24 semanas
	Detectable (pero ≤ 1000 IU/ml)		Detectable (pero ≤ 1000 IU/ml)	ND	1) Continuar las 3 drogas hasta semana 12 y 2) continuar PR hasta semana 48	48 semanas

c) Genotipo 1 sin cirrosis respondedor parcial

Droga	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 24	Trat a seguir	Duración total
BOC	Reducción >1 log	No detectable (ND)	<100 UI/ml	ND	Completar BOC + PR hasta semana 36	36 semanas
	Reducción >1 log	Detectable	<100 UI/ml	ND	1) Continuar BOC + PR hasta semana 36 y 2)continuar PR hasta semana 48	48 semanas
	Reducción >1 log	Detectable/ No Detectable	<100 UI/ml	ND	1) Continuar BOC + PR hasta semana 36 y luego 2)PR hasta semana 48	48 semanas
	Reducción <1 log	Detectable/ No Detectable	<100 UI/ml	ND	BOC + PR por 44 semanas, sin TGR	48 semanas
TVR	Detectable (pero ≤ 1000 IU/ml)		Detectable (pero ≤ 1000 IU/ml)	ND	1) Continuar las 3 drogas hasta semana 12 y 2) continuar PR hasta semana 48	48 semanas

d) Genotipo 1 sin cirrosis respondedores nulos y pacientes cirróticos

Droga	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 24	Trat a seguir	Duración total
BOC		No detectable (ND)	<100 UI/ml	ND	Completar BOC + PR por 44 semanas	48 semanas
		Detectable	<100 UI/ml	ND	1) Continuar BOC + PR hasta semana 36 y 2) continuar PR hasta semana 48	48 semanas
TVR	Detectable (pero ≤ 1000 IU/ml)		Detectable (pero ≤ 1000 IU/ml)	ND	1) Continuar las 3 drogas hasta semana 12 y 2) continuar PR hasta semana 48	48 semanas

e) Reglas de suspensión del tratamiento:

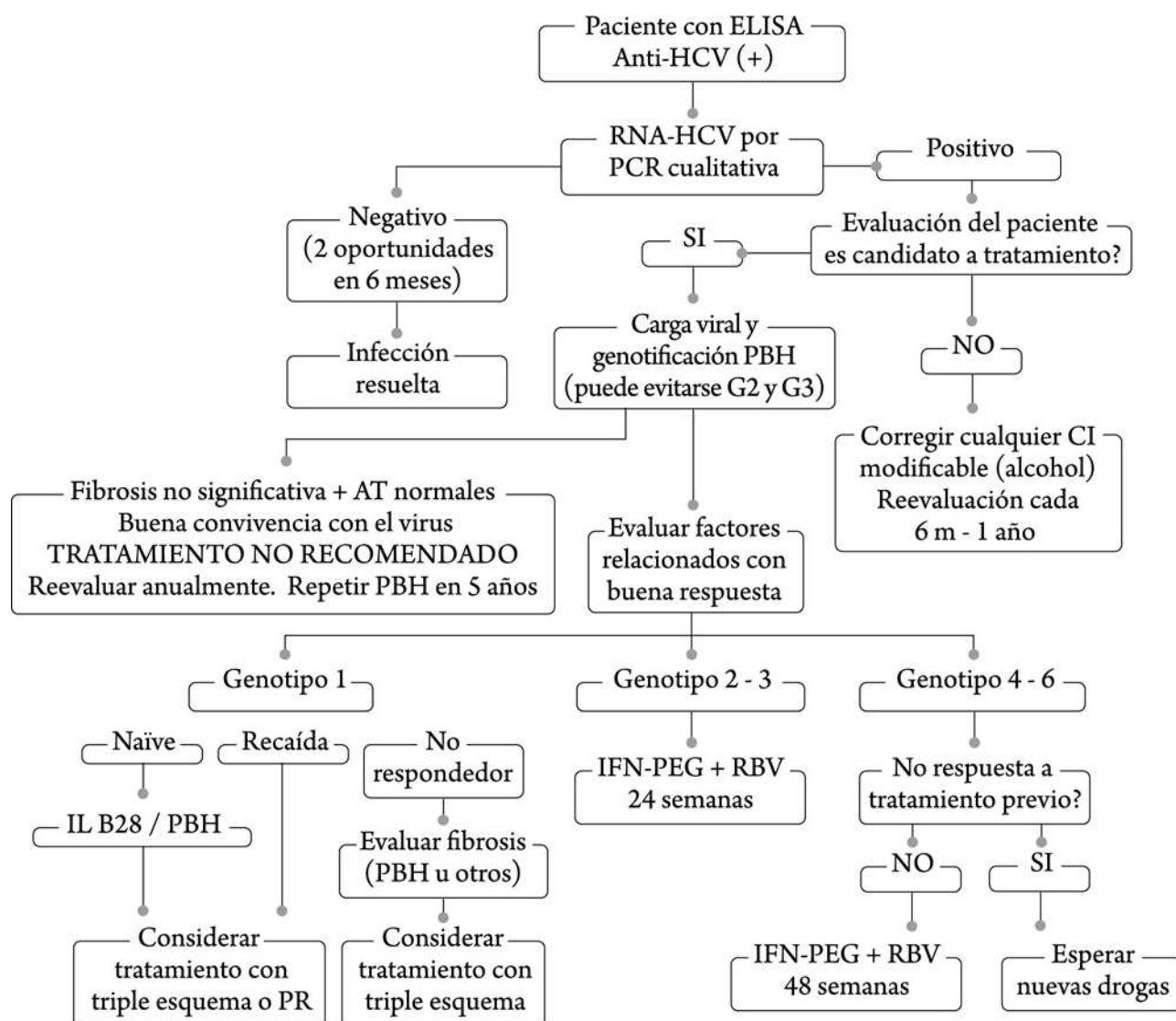
Tiempo	HCV RNA	Acción
TVR		
Semana 4	>1000 UI/ml	Discontinuar TVR y PR
Semana 12	>1000 UI/ml	Discontinuar TVR y PR
Semana 24	Detectable	Discontinuar PR
BOC		
Semana 12	≥ 100 UI/ml	Discontinuar BOC y PR
Semana 24	Detectable	Discontinuar BOC y PR

- Genotipos 4, 5 y 6: IFN-PEG + RBV x 48 semanas. Tiene una RVS de 50-70%.
 - a. Pacientes que alcancen una RVR y con baja carga viral pueden acortar el tratamiento a 24 semanas.
 - b. Los pacientes con una respuesta tardía (respondedores lentos) pueden beneficiarse de tratamientos más prolongados (72 semanas).
- Genotipos 2 y 3: IFN-PEG + RBV x 24 semanas. Tiene una tasa de RVS de 80% aproximadamente.
 - a. Pacientes que alcancen una RVR podrían acortar el tratamiento a 12-16 semanas, aunque con una alta tasa de recidiva. Aquellos que no logren una RVR podrían beneficiarse de tratamientos prolongados (48 semanas).
 - b. Se encuentran en estudios algunos inhibidores de la polimerasa, como el Sofosbuvir, que en combinación con Ribavirina por 12 semanas demostraron una tasa de RVS del 100% (estudios preliminares).

Tratamientos en Desarrollo

- Antivirales de acción directa: las mayores desventajas del BOC y TVR son su limitada eficacia contra genotipos no 1 y la baja barrera genética a la resistencia. Debido a esto se encuentran en desarrollo inhibidores de las proteasas virales (NS3/4A) de segunda generación que poseen un espectro de cobertura antiviral más amplio. Así mismo, los inhibidores nucleósidos y no-nucleósidos de la polimerasa viral (NSSB) se hallan en fase de experimentación, en regímenes de combinación con y sin ribavirina o PEG-IFN.
- Agentes antivirales contra objetivos del huésped: son los inhibidores de la ciclofilina A (Alisporivir) y el micro-RNA (miR122; Miravirsén). También en fases experimentales, en combinación o sin PR.
- Regímenes libres de Interferón: los inhibidores de la proteasa actuales no tienen cobertura contra otros genotipos que no sean el 1; pueden promover resistencia viral; poseen múltiples interacciones farmacológicas; y deben ser administrados siempre en conjunto con PR, por lo que se adicionan los efectos adversos. Por estas razones, los regímenes libres de Interferón podrían ser muy beneficiosos. Actualmente, se están evaluando muchas combinaciones de inhibidores de proteasa, NSSA y polimerasa, en conjunto o sin Ribavirina.

Algoritmo de manejo general de la infección crónica por HCV



Bibliografía

1. Bessone F, Colombato L, Daruich J, et al; Recomendaciones para el tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C Genotipo 1; AAEEH 2012; 1- 36
2. Liang T J, Ghany MG; Current and future therapies for hepatitis C virus infection; *N Engl J Med.* 2013 May 16;368(20):1907-17.
3. Lauer GM, Walker SD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001 Jul 5;345(1):41-52
4. Chevaliez S, Pawlotsky JM; Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy; *World J Gastroenterol* May 7, 2007; 13 (17); 2461 - 2466
5. Scott JD, Gretch DR; Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review; *JAMA.* 2007 Feb 21; 297(7):724-32
6. Ghany MG, Nelson DR, Strader DS, et al; An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases; *Hepatology.* 2011 Oct; 54(4):1433-44
7. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al; Treatment of HCV infection by targeting microRNA; *N Engl J Med.* 2013 May 2;368(18):1685-94
8. Drenth JP; HCV treatment--no more room for interferonologists?; *N Engl J Med.* 2013 May 16;368(20):1931-2
9. Ghany MG, Strader DS, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009 Apr;49(4):1335-74
10. Serg T. Tailored treatment for Hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2008; 12:507-528.
11. Fassio E, Schroder T, et al. Conclusiones del Consenso Argentino Hepatitis C 2007. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* - Vol 38, N° 1, Marzo 2008
12. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of acute hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2010 Feb;14(1):169-76
13. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 2008 Aug;12(3):611-36
14. Webster DP, Klennerman P, Collier J, et al. Development of novel treatments for hepatitis C. *Lancet Infect Dis.* 2009 Feb;9(2):108-17

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

Autoras: Mariana Erijimovich, Vanina Grillo

Definición

- Representa un amplio espectro de injuria hepática que va desde la esteatosis simple a una cirrosis complicada con un hepatocarcinoma (HCC)
- El abuso de alcohol es la principal causa de enfermedad hepática prevenible en el mundo
- 20 a 30% de los alcoholistas crónicos desarrollarán enfermedad hepática significativa
- 40 a 80% de las cirrosis son de etiología alcohólica
- 5 a 15% de las cirrosis alcohólicas desarrollan HCC

Cuantificación de la ingesta

Debe evaluarse:

1. Cantidad de la ingesta
2. Tipo de bebida
3. Tiempo de evolución
4. Patrón de consumo

$$\text{Gramos de alcohol puro} = \frac{\text{ml} \times \text{G}^\circ \times 0,8}{100}$$

Gradación alcohólica

Cerveza 4-5°
Vino 10-12°
Champagne 12°
Licores 28°
Ginebra/Vodka 40°
Whisky 43°

Ingesta significativa:

> 80 grs/día en hombres
> 50 grs/día en mujeres

durante más de 10 años

Patrón de consumo: En las últimas publicaciones se ha descrito un patrón de consumo conocido como “*binge drinking*”. Se trata del consumo de grandes cantidades de alcohol en una misma ocasión y se define específicamente como el consumo de 5 o más bebidas para los hombres o 4 más para las mujeres en el espacio de 2 horas. No está clara aún su implicancia en el desarrollo de la hepatopatía alcohólica o si acarrea mayor riesgo que el patrón de consumo crónico. Existe evidencia de que el cese del consumo detiene la progresión de la enfermedad y reduce el riesgo de complicaciones.

Factores de riesgo para desarrollo y progresión de enfermedad hepática alcohólica

- Cantidad, duración, tipo de bebida y patrón de consumo
- Tabaquismo
- Sexo femenino
- Desnutrición y obesidad
- Factores genéticos
- Hepatopatías asociadas
 - HBV
 - HCV
 - Hemocromatosis

Evaluación del paciente alcohólico

- **Interrogatorio:**
 - Los hábitos del paciente en relación al consumo de alcohol deben formar parte del interrogatorio de rutina en pacientes con hepatopatías. Para su investigación pueden utilizarse diversos cuestionarios que han sido validados para este propósito como el AUDIT o el CAGE
- **Examen físico:**
 - Buscar estigmas de consumo crónico de alcohol (hipertrofia parotídea, retracción palmar de Dupuytren, rinofima, eritema palmar) hepatopatía crónica (distribución feminoide del vello, atrofia testicular, ginecomastia, circulación colateral, telangiectasias) e hipertensión portal (HTP) (esplenomegalia, ascitis)
 - Evaluar tamaño del hígado y del bazo
- **Estudios complementarios:**
 - Laboratorio completo
 - Serología viral de fase crónica: HbsAg, antiHBc, antiHCV
 - Ecografía abdominal
 - VEDA para evaluación de HTP

Hallazgos de laboratorio

Relacionados al consumo de alcohol

- Hiperglucemia
- ↑ GGT
- Hiperuricemia
- Hipertrigliceridemia
- Trastornos hidroelectrolíticos (↑K, Mg, P)
- Anemia / macrocitosis

Relacionados con injuria hepática

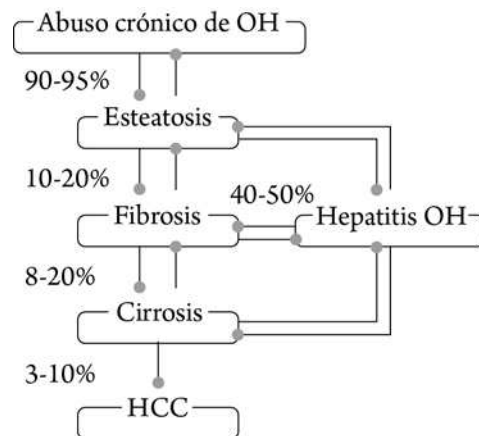
- AST y ALT < 300 UI/L
- Relación AST/ALT > 2
- Hiperbilirrubinemia
- ↑ FAL y GGT
- ↓ Albúmina
- ↑ γglobulina (IgG e IgA)
- Prolongación del TP
- Plaquetopenia
- Leucocitosis con neutrofilia (reacción leucemoide)

Lesiones hepáticas causadas por el alcohol

Se agrupan en 4 estadíos histológicos:

1. **Esteatosis**
2. **Hepatitis alcohólica**
3. **Fibrosis**
4. **Cirrosis**

Historia natural de la enfermedad hepática por alcohol



1. Esteatosis alcohólica

- Presentación clínica:
 - Hallazgo incidental en paciente asintomático
 - Síntomas inespecíficos (malestar en hipocondrio derecho)
- Examen físico:
 - No hay estigmas de enfermedad hepática
 - Hepatomegalia
- Laboratorio:
 - ↑ leve de TGO, FAL y GGT
 - Función hepática normal
- Estudios por imágenes:
 - Ecografía abdominal: incremento de ecogenicidad
 - TC: disminución de la densidad
- Hallazgos histológicos:
 - Megamitocondrias
 - Esteatosis microvacuolar
 - Fibrosis perivenular
- Pronóstico:
 - 5-20% pueden evolucionar a fibrosis progresiva y cirrosis
 - Buen pronóstico con la abstinencia (reversible en 4- 6 semanas)

2. Hepatitis alcohólica

- Constituye una exacerbación de una enfermedad hepática crónica subyacente
- Alta ingesta de alcohol en corto período de tiempo
- 40% de mortalidad a los 6 meses
- 50% tiene cirrosis en la presentación inicial
- Frecuente progresión a cirrosis incluso en pacientes con abstinencia
- Se asocia a HTP sin cirrosis (la balonización disminuye el calibre de los sinusoides hepáticos y junto a la fibrosis perivenular llevan a enfermedad venooclusiva con aumento de resistencia al flujo hepático)

Presentación clínica

- Desde asintomática a un cuadro florido con anorexia, náuseas, vómitos, ictericia progresiva (síntomas que se presentan más frecuentemente), fiebre y dolor abdominal
- Signos de insuficiencia hepática severa
- Cirrosis descompensada
 - Ascitis
 - Encefalopatía
 - Hemorragia digestiva alta (HDA) por várices esofágicas

Examen físico

- Estigmas de hepatopatía crónica
- Hepatomegalia (dolor a palpación)
- Soplo hepático
- Ascitis
- Encefalopatía

Laboratorio

- Leucocitosis con neutrofilia (reacción leucemoide)
- ↑ de bilirrubina directa (intensa)
- ↑ de transaminasas
 - Valores bajos (<300 U/L)
 - Cociente TGO/TGP >2 (déficit de piridoxina)
- Deterioro de síntesis (↑ RIN, ↓ albúmina)

Diagnóstico por imágenes

- Hepatomegalia con parénquima hiperecogénico
- Hígado heterogéneo o nodular (cirrosis)
- Signos de hipertensión portal
- Dilatación de vena porta y esplénica
- Ascitis y circulación colateral (periesplénica)

Punción biopsia hepática

No se recomienda para el diagnóstico de rutina, solo ante indicaciones precisas:

- Confirmar diagnóstico
- Descartar otras causas concomitantes de daño hepático
- Valorar extensión de daño hepático
- Formas clínicas severas

La severidad de la lesión histológica tiene implicancias pronósticas

Para éstas situaciones y en pacientes con trastornos severos de la coagulación esta recomendado el abordaje transyugular

Hallazgos histológicos

- Necrosis focal de localización centrolobulillar
- Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear
- Balonización hepatocitaria
- Cuerpos de Mallory: cuerpos eosinofílicos de localización perinuclear formados por agregación y condensación de proteínas del citoesqueleto

Diagnóstico diferencial

- Esteatohepatitis no alcohólica
- Hepatitis viral aguda o crónica
- Hepatotoxicidad por drogas
- Enfermedad de Wilson fulminante
- Enfermedad hepática autoinmune
- Déficit de α 1 antitripsina
- Absceso hepático piógeno
- Colangitis
- Hepatocarcinoma

Resulta dificultoso hacer el diagnóstico de infección dado que muchos de estos pacientes presentan criterios de SIRS al inicio del cuadro, por lo tanto se debe solicitar:

- Hemocultivos
- Cultivo de líquido ascítico
- Urocultivo
- Rx tórax

Pronóstico de la hepatitis alcohólica

Los factores más importantes como predictores de mortalidad a 30 días son:

- Protrombina <50%
- Bilirrubina >12 mg/dl
- Encefalopatía hepática
- Falla renal

Scores pronósticos

El **Índice de Maddrey (IM)** identifica a los pacientes con hepatitis alcohólica severa (>32) quienes presentan entre 50-65% de mortalidad al mes. También ayuda a decidir el inicio del tratamiento con corticoides.

$$\text{IM} = 4.6 \times (\text{Tiempo Protrombina}_{\text{paciente}} - \text{Tiempo Protrombina}_{\text{control}}) + \text{Bilirrubina total (mg/dl)}$$

Algunos también utilizan el **Model for End-Stage Liver Disease (MELD)**, donde un valor >18 presenta 30% de mortalidad al mes.

$$\text{MELD} = 3.8 \times \log \text{Bilirrubina} + 11.2 \times \log \text{RIN} + 9.6 \times \log \text{Creatinina}$$

El **Modelo Lille** se utiliza para decidir si se suspende el uso de corticoides luego de 7 días o se completan 28 días de tratamiento y combina 6 variables (edad, insuficiencia renal, albúmina, protrombina, bilirrubina y evolución de bilirrubina al día 7 de tratamiento). Un valor >0,45 indica falta de respuesta a los corticoides y predice una sobrevida a los 6 meses <25%.

Otros modelos pronósticos como el Glasgow o el ABIC se están desarrollando para este propósito aunque aún no se encuentran validados.

Tratamiento



Abstinencia alcohólica

- El manejo exitoso depende del trabajo multidisciplinario con psicólogos y psiquiatras especializados en manejo de adicciones y políticas de salud pública para reducir el abuso de bebidas alcohólicas, más allá de las intervenciones para prevenir la morbilidad asociada al consumo de alcohol
- Es la intervención terapéutica más importante en pacientes con enfermedad hepática alcohólica
- En la esteatosis las lesiones histológicas revierten en 4-6 semanas, disminuye la presión portal y la progresión a cirrosis
- En la cirrosis alcohólica hay estudios que demuestran que aumenta la supervivencia y retrasa la aparición de complicaciones
- Síndrome de abstinencia alcohólica (SAA): Condición que se produce en pacientes con dependencia al alcohol que suspenden el consumo bruscamente. Se desarrolla entre las 6 y las 24 hs siguientes al último consumo

Cuadro clínico

- Sudoración, taquicardia, temblores, insomnio, náuseas, vómitos
- Agitación psicomotriz
- Crisis convulsiva
- Delirium tremens: aparece 48-92 hs posterior a la última ingesta y cursa con:
 - Alucinaciones
 - Agitación
 - Desorientación temporo-espacial
 - Hiperactividad autonómica

Tratamiento del SAA

1. Síntomas leves: Diazepam VO o EV: 10 mg c/ 6 hs primer día y 5 mg c/ 6 hs segundo y tercer día
2. Convulsiones:
 - Lorazepam 0,1 mg/kg (amp 4 mg) Ej. para 70 kg → 2 amp
 - Diazepam 0,15 mg/kg
 - Glucosado hipertónico
 - Laboratorio, medio interno
 - Buscar otras causas
 - TC de encéfalo
3. Alucinaciones: Haloperidol 1 amp EV
4. Hiperactividad adrenérgica (taquicardia, HTA, sudoración, antecedentes de cardiopatía isquémica):
Atenolol 50 mg/día

Medidas generales:

- Corrección del medio interno
- Nutrición:
 - La desnutrición es frecuente en pacientes con hepatitis alcohólica. La obtención de un balance nitrogenado positivo mejora el pronóstico
 - La vía de elección para la alimentación es la vía oral. En caso de estar contraindicada o cuando no tenga una ingesta calórica suficiente considerar la vía enteral o parenteral según corresponda
- Vitaminas: compensar deficiencia de vitaminas liposolubles
 - Complejo B 1 amp de Becozyn por Baxter
 - Tiamina 100 mg/día
 - Ácido fólico 1-5 mg/día
 - Vitamina B12
 - Vitamina K 1 amp/día por 3 días
- Tratamiento de las complicaciones relacionadas a la enfermedad hepática:
 - Encefalopatía: Lactulón 30 ml c/8 hs
 - Ascitis: dieta hiposódica, diuréticos
 - HDA por várices esofágicas: tratamiento farmacológico y endoscópico
 - Falla renal: frecuente en pacientes con hepatitis alcohólica con impacto negativo en la supervivencia. Se presenta como síndrome hepatorenal tipo I y necrosis tubular. Se recomienda expansión de volumen para prevenir el desarrollo de esta complicación
 - Infecciones: Son frecuentes, pero difíciles de diagnosticar en estos pacientes ya que el SIRS puede estar presente desde el ingreso y pueden deberse al estado inflamatorio asociado a la HA o a una infección. El uso de tratamiento antibiótico empírico en estos pacientes es materia de debate. Es importante buscar infecciones desde el ingreso, ya que un 25% de los pacientes con HA severa están infectados.

Tratamiento específico:

Corticoides:

- Iniciar tratamiento en pacientes con hepatitis alcohólica severa con un Índice de Maddrey ≥ 32 , MELD ≥ 21 y/o encefalopatía hepática en ausencia de sepsis, infección crónica por HBV, insuficiencia renal o sangrado digestivo.
- Dosis: Prednisolona 40 mg/día VO durante 4 semanas
 - 20 mg/día 5ta semana
 - 10 mg/día 6ta semana

- Principal complicación: infecciones
- Evaluar respuesta temprana a los corticoides: medir concentración de bilirrubina a los 7 días de tratamiento
→ si ésta no desciende un 25% del basal considerar la suspensión del tratamiento
- 40% de los pacientes no responde al tratamiento con corticoides
- Contraindicaciones: HDA, infección, pancreatitis, insuficiencia renal
- * La infección controlada con el tratamiento antibiótico adecuado no es una contraindicación absoluta para el uso de corticoides

Pentoxifilina

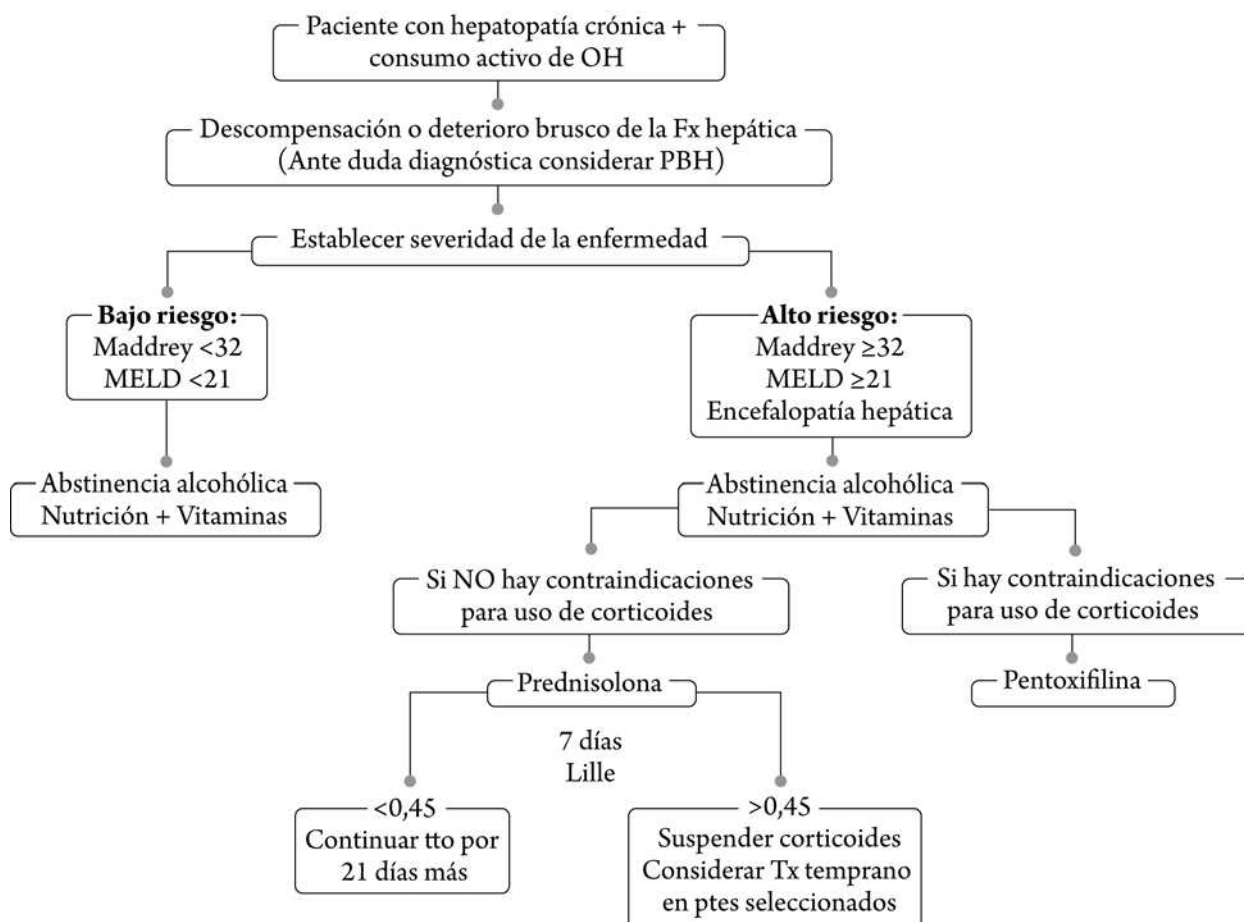
- Es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, que aumenta el AMPc y GMPc intracelular, esto bloquea la producción de TNF α , disminuye la inflamación y mejora la microcirculación
- Mejora la supervivencia a corto y largo plazo y disminuye la incidencia de síndrome hepatorenal de 35 a 8% probablemente por beneficio en la microcirculación
- Se utiliza cuando los corticoides están contraindicados
- Dosis: 400 mg c/ 8hs VO durante 4 semanas

Otros tratamientos:

- Agentes antiTNF (Infliximab): Su uso no está recomendado ya que varios estudios mostraron que aumentaban el riesgo de infección y muerte
- N-acetilcisteína: Agente antioxidante que mostró buenos resultados en su uso combinado con corticoides, con disminución de la tasa de SHR e infecciones. Sin embargo no mostró diferencias en la sobrevida a los 6 meses ni beneficios cuando se comparó versus corticoides o placebo
- Soporte hepático extracorpóreo: En estudio, podría ser beneficioso en estos pacientes en el futuro, ha mostrado buenos resultados preliminares

Trasplante hepático en enfermedad hepática alcohólica

- Es la segunda indicación de trasplante hepático
- Se recomienda para ingresar en lista un periodo de abstinencia de 6 meses para mejorar la función hepática y reducir el riesgo de recaída → > duración de abstinencia pretrasplante < riesgo de recaída postrasplante
- Se han observado tasas de recaída entre 11-49% a los 3-5 años luego del trasplante
- Indicaciones:
 - Cirrosis descompensada:
 - Ascitis
 - Encefalopatía
 - PBE.
 - Child-Pugh ≥ 7
 - MELD > 14
- Indicación controvertida:
 - Hepatitis alcohólica: Estudios recientes indican que el trasplante temprano en pacientes seleccionados (buena contención familiar, primer episodio de hepatitis alcohólica) que no responden al tratamiento médico podría mejorar la sobrevida

Algoritmo terapéutico de hepatitis alcohólica**Bibliografía**

1. Willner IR, Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:323-330.
2. Tome S, Lucey MR. Current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:707-714.
3. Min De Zeng, You Ming LI. Guidelines for the diagnosis and treatment of alcoholic liver disease. *Journal of Digestive Diseases* 2008; 9:113-116.
4. O' Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic Liver Disease. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2010; 51:307-328.
5. Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 4(1):63-81.
6. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16(39):4905-4912.
7. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360:2758-69.
8. Singa A, Duchini A. Liver transplantation in acute alcoholic hepatitis: Current status and future development. *World J Hepatol* 2011 August 27; 3(8): 215-218
9. Karsan HA, Parekh S. Management of alcoholic hepatitis: Current concepts. *World J Hepatol* 2012 December 27; 4(12): 335-341
10. Nguyen-Khac E, Thevenot T. Glucocorticoids plus N-Acetylcysteine in Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-9
11. Mathurin P, Moreno C. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-1800
12. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatology* 2012 Aug; 57(2): 399-420

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Autores: Erica Bianchi, Martín Yantorno

Definición

Es una entidad clínicohistológica, caracterizada por balonización difusa y degeneración grasa de los hepatocitos (esteatosis macrovesicular), inducido por diversos factores patológicos, exceptuando al alcohol y a otros agentes. Comprende un rango de condiciones que van desde la esteatosis simple (non-alcoholic fatty liver disease) sin inflamación concomitante, a la esteatohepatitis (nonalcoholic steatohepatitis) la cual puede o no estar asociada a fibrosis y cirrosis. Si bien existen causas secundarias, se la considera el componente hepático del síndrome metabólico.

Epidemiología

Es una de las causas principales de enfermedad hepática en países industrializados y esta reconocida como una condición que puede progresar a la cirrosis, falla hepática y hepatocarcinoma (hepatocellular cancer).

La prevalencia en la población general es de 15 a 30% para la esteatosis simple, y de 1.2-6.3% para NASH. En pacientes diabéticos puede afectar hasta al 63%.

La posibilidad de desarrollar NAFLD aumenta en función del índice de masa corporal (IMC); en obesos la incidencia de NAFLD es de 72-93%, de NASH 12-25%. Se ha descripto en todas las edades, con una incidencia algo mayor en las mujeres (relación 1.5:1).

El riesgo de cirrosis en la esteatosis simple es de 4% a 10-20 años, mientras que en NASH es de 5-8% a 5 años, con una tasa de progresión global a cirrosis del 20%.

Es una de las principales causas de cirrosis criptogénica, siendo ésta la segunda causa de trasplante hepático (luego de la infección por virus de hepatitis C (HCV)).

Factores de riesgo

* NAFLD primaria. Si bien éste no es un término uniformemente aceptado hace referencia a la enfermedad grasa asociada al síndrome metabólico: obesidad central, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2

* NAFLD secundaria. Es la que se asocia a drogas (corticoides, estrógenos, tamoxifeno, diltiazem), cirugías (bypass yeyuno-ileal, resección intestinal extensa) y a otros factores como alimentación parenteral, abetalipoproteinemia, desnutrición aguda

Patogénesis

La fisiopatogenia no ha sido completamente clarificada. Se ha propuesto un modelo basado en 2 golpes donde el primero sería la acumulación grasa hepática. Esta se produciría como consecuencia de un desbalance en la producción de triglicéridos (aumento de la captación y la síntesis y disminución de su oxidación y excreción).

El hígado graso se volvería por tanto vulnerable a segundos golpes que conducen a la injuria hepática, inflamación y fibrosis. La teoría más aceptada implica a la insulinoresistencia como el mecanismo principal que lleva a la esteatosis y probablemente también a la esteatohepatitis. Los factores que gatillarían el segundo golpe serían el estrés oxidativo y subsecuentemente la peroxidación lipídica, las citoquinas proinflamatorias (principalmente TNF- α) y hormonas derivadas del tejido adiposo (adipocitoquinas).

Diagnóstico

Existen múltiples métodos complementarios no invasivos para realizar el diagnóstico de NAFLD, aunque ninguno de ellos, ni la combinación, pueden llegar al diagnóstico definitivo como la biopsia hepática que actualmente es el gold standard.

Manifestaciones clínicas

La mayoría son asintomáticos. Puede manifestarse como malestar en hipocondrio derecho, fatiga. En fases tardías, las manifestaciones son las propias de la enfermedad hepática avanzada.

Laboratorio

- Hipertransaminasemia crónica. Cuando la relación TGO/TGP es >1 , es sugestiva de fibrosis
- FAL elevada ($\times 2-3$ veces el valor normal)
- Hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia
- Valores de ferremia y ferritina elevados. Los pacientes con parámetros de sobrecarga de hierro tienden a una progresión mayor a la fibrosis
- Anticuerpos antinucleares (ANA) y antimusculo liso (ASMA) pueden estar presentes en títulos bajos, indican mayor progresión a fibrosis

Métodos por imágenes

- Ecografía: se evidencia realce difuso, hepatomegalia. La esteatosis sólo se detecta si el cambio graso del parénquima es substancial (30% o más)
- Tomografía computada: disminución difusa de la densidad hepática, índice hepático/esplénico?
 1. Pueden detectarse lesiones grasas focales. Otras ecogenicidad hepática mayor a ecogenicidad del riñón derecho y difuminado vascular y atenuación gradual de la periferia
- Elastografía hepática (Fibroscan) es un método validado, rápido, no invasivo que permite predecir el grado de fibrosis y la necesidad de biopsia. Valores $>7,9$ KPa sugieren fibrosis y $>9,6$ KPa fibrosis avanzada/cirrosis

Sistemas de evaluación de la fibrosis (no invasivos)

El BARD es un sistema de puntuación simple que combina tres variables

- El índice de masa corporal (IMC) > 28 (otorga 1 punto)
- La relación TGO/TGP > 0.8 (otorga 2 puntos)
- La presencia de diabetes (otorga 1 punto)

Los pacientes que presentan un score mayor a 2 puntos tienen alta probabilidad de presentar fibrosis avanzada. Alto porcentaje de falsos positivos. Otros sistemas de puntuación son el APRI, BARDI, Fibro-Meter, FIB-4, etc.

Histología

La biopsia hepática es el único método que permite el diagnóstico definitivo y la diferenciación entre los distintos tipos de enfermedad hepática grasa. Después de varios sistemas de puntuación para evaluar histológicamente a NAFLD se ha propuesto el Score de actividad del NAFLD (NAS), consta de:

- Grados de esteatosis (0-3)
- Grados de inflamación lobular (0-3)
- Balonización (0-2)

Un valor > 0 igual a 5 es indicativo de NASH, y un valor < 0 igual a 3 es despreciable el riesgo de NASH.

Para valorar la fibrosis se utiliza el score METAVIR, utilizado para la VHC, y se extiende su utilización para NASH.

Rol de la biopsia hepática

Si bien es el gold estándar para el diagnóstico y para la clasificación en severidad no existen guías que indiquen en qué pacientes estaría indicado realizarla. En casos de dudas diagnósticas o de hepatopatía asociada la biopsia hepática tendría lugar, pero su indicación continúa siendo individualizada. Además existen ciertos factores como la edad >45 años, la relación TGO:TGP >1 , un IMC >28 y un valor de TGP > 2 veces el valor normal que son marcadores de fibrosis. Algunas características: esteatosis macrovesicular y la presencia de balonización hepatocitaria y/o fibrosis definen la presencia de NASH.

Criterios diagnósticos

- Consumo de alcohol no significativo (<20 g/día en hombres y < 10 g/día en mujeres)
- Descartar enfermedades específicas que pueden producir infiltración grasa (virus hepatotropos como el VHC, drogas, enfermedad de Wilson, APT)
- Presencia de síntomas inespecíficos (fatiga, dispepsia, disconfort en hipocondrio derecho, hepatoesplenomegalia)
- Presencia de síndrome metabólico
- Hipertransaminasemia leve
- Estudio por imagen que identifica un hígado graso
- Biopsia que cumple criterios para hígado graso

Tratamiento

No existe un tratamiento probado y concluyente. Las modificaciones en el estilo de vida constituyen el pilar fundamental, y está orientado a mejorar el perfil metabólico del paciente, incluyendo el tratamiento del sobrepeso/obesidad, dislipemia, insulinoresistencia y el control de la diabetes.

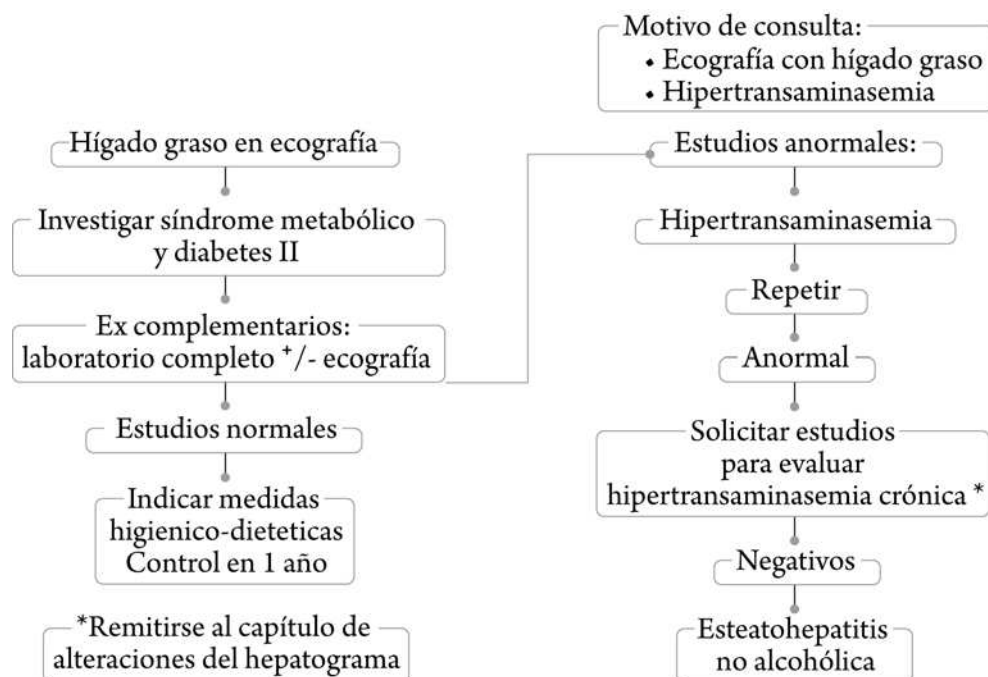
Hay dos grandes estrategias para el tratamiento de NAFLD, las intervenciones de estilo de vida (como la reducción de peso, modificación de la dieta y el ejercicio físico) y las terapias farmacológicas, que si bien han sido ampliamente investigados sus efectos y mecanismos, todavía necesitan más pruebas e investigaciones en ensayos clínicos.

Intervenciones en el estilo de vida

- Reducción de peso: Se sugiere cirugía bariátrica en los pacientes con IMC > 35 kg/m², es la única terapia efectiva en la obesidad mórbida. En los pacientes añosos el control del descenso de peso debe realizarse midiendo el perímetro abdominal en vez del IMC para valorar la pérdida de la grasa abdominal
- Modificaciones en la dieta: Dieta de bajo contenido calórico menor a 1800 kcal/d, asociado a bajo consumo de hidrato de carbono (20-50 gr/d), demostró mejorar los niveles de transaminasas, la resistencia a la insulina, por lo que se sugiere realizar una evaluación y seguimiento estricto junto a un equipo de nutricionistas
- Ejercicio físico: la actividad aeróbica 30 minutos, tres veces por semana durante tres meses consecutivos, demostró disminuir los niveles de transaminasas y disminuir la resistencia a la insulina

Intervenciones farmacológicas

- Antioxidantes: La vitamina E (400UI/d), por periodos de 4-10 semanas, su utilización es controvertida, algunos estudios reportan la aparición de efectos adversos a las dosis anteriormente mencionadas
- Sensibilizadores de la insulina: Metformina, tiazolinedionas, su utilización están evaluadas en pacientes con DBT tipo 2, indicación individualizada, valorar los efectos adversos. La metformina no demostró mejoría histológica en los pacientes con NASH, por lo que no está recomendada como tratamiento específico de dicha patología
- Hipolipemiantes: resultados no concluyentes, se necesitan mayor cantidad de estudios



Bibliografía:

1. Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):695-708.
2. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, Lonardo A. From nafld in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol*. 2013 Jun 7. pii: S0168-8278(13)00377-2
3. Dorman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Mar;33(5):525-40.
4. Zeng MD, Fan JG, Lu LG, Li YM. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases. *J Dig Dis*. 2008 May;9(2): 1 08-12.
5. Pascale A, Pais R, Ratziu V. An overview of nonalcoholic steatohepatitis: past, present and future directions. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2010 Dec; 19(4):415-23.
6. Starley BO, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010 May;51 (5): 1820-32.
7. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Invasive versus Noninvasive. *Semin Liver Dis*. 2008 Nov;28(4):386-95.
8. Dorman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Aug;13(8):692-702.
9. Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008 Nov;28(4):396-406.
10. Xiao J, Guo R, Fung ML, Liong EC, Tipoe GL. Therapeutic approaches to non-alcoholic fatty liver disease: past achievements and future challenges. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013 Apr;12(2):125-35.

HEPATITIS AUTOINMUNE

Autor: Joaquín Epele, Correa Gustavo.

Definición

Es una enfermedad hepática inflamatoria fluctuante de causa desconocida, que se caracteriza por la presencia de:

- Hipertransaminasemia
- Autoanticuerpos
- Hiper γ -globulinemia y/o aumento de inmunoglobulina G sérica
- Hepatitis de interfase e infiltrado de células plasmáticas portal
- Respuesta al tratamiento inmunosupresor

Epidemiología

Prevalencia: 16.9/100.000 habitantes.

Incidencia: 1.9/100.000 habitantes.

Relación mujer/hombre: 3.6/1.

Puede presentarse a cualquier edad (edad promedio 45 años) y en cualquier grupo étnico.

En Argentina en el 2010 el 6% de trasplantes fueron por HAI.

Clasificación

- HAI tipo 1 (Clásica) :
 - Más frecuente (80%).
 - El 70% son mujeres, con un pico e/ 20 y 40 años.
 - **FAN y ASMA** ($\geq 1/80$).
 - Anticuerpos antiactina, son más específicos, pero más costosos.
 - Puede tener AMA y ANCAp positivo.
 - Marcado aumento de gamaglobulinas.
 - El 25% tiene cirrosis en el momento del diagnóstico.
- HAI tipo 2:
 - Más frecuente en niños.
 - **Anti LKM1** ($\geq 1/80$) (antimicrosoma hígado-riñón) y/o ALC-1 (antígeno de citosol hepático)
 - Se asocia a:
 - Mayor riesgo de cirrosis con curso fulminante.
 - Mayor frecuencia de DBT 1 y vitíligo.
 - Menor tasa de respuesta al tratamiento inmunosupresor.
- HAI tipo 3:
 - El 20% de HAI tiene FAN, ASMA y LKM 1 negativo.
 - **SLA/SP** (Antígeno soluble hepático y pancreático)
 - El 90% son mujeres, con un pico e/ 20 y 40 años

Los distintos tipos de HAI no presentan mayores diferencias en la clínica ni en la estrategia terapéutica.

Etiología y fisiopatología

Se desconoce su etiología, pero se asume que en su patogenia intervienen mecanismos inmunológicos que activan a los linfocitos T del paciente y provocan injuria celular e inflamación crónica. Refleja una interacción compleja entre agentes gatilladores, autoantígenos, predisposición genética e inmunorregulación que lleva a la **pérdida de la tolerancia inmune**.

Formas de presentación clínica

Aguda: se puede producir como *inflamación de novo* o *exacerbación de un enfermedad crónica*.

- **Hepatitis aguda:** 40% de los casos.
- **Falla hepática fulminante:** la forma aguda severa o fulminante es poco frecuente. La bibliografía general reporta aproximadamente el 4% de presentación en forma fulminante. Sin embargo, *en Argentina representa el 19% de las hepatitis fulminantes en adultos*.

Crónica o insidiosa: (40%)

- Síntomas inespecíficos: fatiga (más frecuente), malestar, anorexia, letargia, dolor o discomfort abdominal, náuseas, artralgias, etc.

Cirrosis y sus complicaciones: (20%)

- Se puede asociar a enfermedades como: acné, amenorrea, hipotiroidismo (tiroiditis autoinmune), diabetes tipo I, vitiligo, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, artritis reumatoidea, alopecia areata, colagenopatías, etc.

Diagnóstico

El diagnóstico requiere de:

- Hipertransaminasemia persistente
- Hipergammaglobulinemia > 1.5
- Autoanticuerpos
- Histología (hepatitis de interfase)
- Excluir otras causas de hepatitis crónica

Las condiciones que más se asemejan a la HAI son: Wilson, hepatitis inducida por drogas, hepatitis crónica por HCV.

Diagnóstico a descartar

Pruebas a efectuar

Si la enfermedad es de inicio agudo

Infección por VHC	Anti-VHC (RNA-VHC si positivo)
Infección por VHB	IgM anti-HBc
Infección por VHA	IgM anti-VHA
Hepatitis tóxica	Anamnesis

Si la enfermedad es crónica

Infección por VHC	Anti-VHC (RNA-VHC si positivo)
Infección por VHB	HBsAg y anti HBc total (DNA-VHB si positivo)
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina, cupruria, examen ocular
Déficit de α_1 -antitripsina	Determinación de α_1 -antitripsina
Hemocromatosis	Ferritina, saturación transferrina
Hepatopatía alcohólica	Anamnesis

Laboratorio

Elevación persistente de las transaminasas, hipergammaglobulinemia en un rango mayor a 1.5 veces el valor normal.

Autoanticuerpos

Representan el elemento más característico de la HAI (**títulos > 1/80**).

ANA (Ac anti nucleares): la mayoría patrón homogéneo

ASMA (Ac anti músculo liso)

Anti LKM 1 (Ac contra microsomas de hígado y riñón)

- Son operador dependiente
- Los ANA están presentes en el 67 % de los pacientes con HAI
- Los ASMA están presentes en el 87% de HAI, 54 % asociado al ANA y 33 % es el único marcador inmunológico de HAI
- Los anti LKM también se detectan en algunas hepatitis tóxicas, en algunos pacientes con hepatitis crónica por VHC y VHD. No suelen estar presentes cuando hay ANA o ASMA

- En aproximadamente el 20% de HAI no se identifica ninguno de estos 3 anticuerpos, sino otros dirigidos contra otros Ag, como el antígeno citológico del hígado (LC-1) o el antígeno soluble hepático y pancreático (SLA/SP)

Biopsia hepática

No existe ninguna característica histológica especial que posea un valor patognomónico de HAI.

Se recomienda efectuar la biopsia hepática cuando se sospecha HAI, debido a que:

- Ayuda a establecer el diagnóstico
- Evalúa la severidad (grado y estadio) de la enfermedad
- Determina la necesidad de tratamiento
- Permite realizar monitoreo terapéutico
- Permite observar el grado de actividad de las transaminasas reflejadas en la actividad inflamatoria en el hígado, que no siempre se correlacionan
- El hallazgo de lesiones propias de otra enfermedad, como granulomas o patología ductal, contribuye a descartar el diagnóstico de HAI

Hallazgos histológicos

- Hepatitis de interfase.
- Necrosis linfocítica periportal o periseptal
- Infiltrado inflamatorio rico en células plasmáticas.
- Rosetas (grupos de hepatocitos que se disponen de forma acinar sobre una capa basal de reticulina situados en las aéreas periportales).
- Hepatocitos multinucleados.

Patrón clásico: hepatitis de interfase e infiltrado de células plasmáticas con necrosis en zona 3 (estadio temprano).

Criterios para diagnóstico definitivo de hepatitis autoinmune

Criterios	Laboratorio y Patogenia
No enfermedad hepática genética	- Niveles de saturación de transferrina, Ferritina, ceruloplasmina etc: Normal
No infección activa viral	- Serologías Negativas
Tóxicos y alcohol	- Alcohol < 25gr/día, no hepato-tóxicos
Características de laboratorio	- Persistencia de transaminasas - Hipergammaglobulinemia >1.5 veces lo normal. - ANA, ASMA, Anti-LKM-1 >1:80
Histología	Hepatitis de interfase sin lesión biliar, sin granulomas o características predominantes de otra entidad.

Se diseñó un score diagnóstico en 1993 para clasificar a pacientes con diagnóstico probable o definitivo de HAI y otro simplificado en el año 2008.

Criterios diagnósticos simplificados (2008)		
Autoanticuerpos	ANA o SMA o LKM > 1:40	1
	ANA o SMA o LKM > 1:80	2
	SLA/LP positivo (>20 u)	2
IgG (o gamma-globulina)	Encima de límite normal	1
	>1.10 veces límite normal	2
Histología	Compatible con HAI	1
	Típico de HAI	2
Ausencia de hepatitis viral	Si	2
	No	0

Diagnóstico definitivo ≥ 7

Diagnóstico probable ≥ 6

Los score diagnósticos son poco utilizados en la práctica, se puede implementar su uso cuando hay dudas diagnósticas.

Elastografía

- Presenta una sensibilidad de 87% y una especificidad 91% para diagnóstico de cirrosis
- Para otros estadios de fibrosis la sensibilidad cae al 70% y la especificidad al 84%

Pronóstico

- Depende del tiempo de establecimiento del diagnóstico y del inicio del tratamiento
- La HAI sin **tratamiento** tiene muy mal pronóstico. La tasa de sobrevida a los 5 años es del 50% y a los 10 años es de 10%
- La sobrevida con tratamiento es mayor de 80% a los 20 años

Factores de mal pronóstico

- Edad temprana
- Reacción inflamatoria hepática severa con necrosis en puente
 - Transaminasas $\times 10$ y $\times 5$ + GGT $\times 2$: sin tratamiento presentan mortalidad precoz (90%)
 - Necrosis multiacinar o fibrosis en puente: sin tratamiento en 5 años presentan cirrosis (80%) y mortalidad de 45%
- Cirrosis en el momento del diagnóstico
 - La tasa de sobrevida de pacientes no cirróticos al momento del diagnóstico y con tratamiento efectivo es de:
 - 80% a 10 años
 - 90% a 20 años
 - La sobrevida de los pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico es del 40% a pesar del tratamiento médico

Tratamiento

Objetivos

- Mejorar la calidad de vida
- Prolongar la supervivencia
- Retrasar la necesidad de trasplante hepático
- Lograr la remisión sostenida de la enfermedad con la menor dosis posible de glucocorticoides (GC)

Beneficios del tratamiento

- Mejora la sobrevida
- Reduce la fibrosis hepática y el grado de inflamación
- Se deduce de esto, que los GC facilitan la desaparición de la fibrosis suprimiendo la actividad inflamatoria
- Hay que identificar bien a los pacientes que se van a beneficiar con el tratamiento, ya que existe un 13% de efectos adversos severos (infecciones, neoplasias y toxicidad por drogas)

Indicaciones para tratamiento de la HAI

Absolutas	Relativas
X 10 el valor de transaminasas	Síntomas (ictericia, artralgias, fatiga)
X 5 el valor de transaminasas y X 2 el valor de gammaglobulinas	Elevación moderada de transaminasas y/o gammaglobulinas
Puentes de necrosis o necrosis multi acinar	Hepatitis de interfase

¿A quién no tratar?

- Asintomáticos
- Transaminasas y gammaglobulinas dentro de valores normales o cercanos a la normalidad.
- Inflamación portal leve y sin fibrosis
- Se cree que todos los pacientes con HAI reciben tratamiento en algún momento de la evolución de la enfermedad

Los pacientes que no cumplan con criterios de tratamiento deben ser seguidos cada 3 meses con transaminasas y gammaglobulinas.

Fármacos

- Prednisona (monoterapia o asociada)
- Azatioprina (asociada)

Tratamiento de inducción

- La terapia combinada de azatioprina con prednisona ha demostrado ser eficaz en reducir la mortalidad por HAI, no así la monoterapia con azatioprina
- La monoterapia con prednisona demostró ser tan eficaz como la terapia combinada pero presenta mayores efectos adversos
- Tratamiento estándar inicial consigue la remisión en el 60-80% de los pacientes
- La azatioprina sola **no es eficaz** para inducir la remisión

	Monoterapia	Terapia combinada	
	Prednisona sola mg/d	Prednisona mg/d	Azatioprina mg/d
Semana 1	60	30	50
Semana 2	40	20	50
Semanas 3-4	30	15	50
Semana 5 hasta objetivo	20	10	50
Razones para optar por la terapia	Citopenia Embarazo Curso corto Toxicidad azatioprina	Post-menopausia, Osteoporosis Diabetes, Obesidad Acné, HTA	

Tratamiento de mantenimiento

- Administrar la mínima dosis de prednisona que mantiene las transaminasas dentro de la normalidad
- Asociar azatioprina (50 mg/d) a dosis pequeñas de prednisona 10-7,5 o 5mg/d
- Controles con hepatograma cada 3 - 6 meses. Si las transaminasas aumentan, aumentar la dosis de prednisona para conseguir nuevamente la remisión
- Cuando se llega 1 año de remisión, suspender la prednisona y dejar 100 mg/d de azatioprina

La respuesta bioquímica y la remisión clínica no significan necesariamente evidencia histológica de resolución de la HAI y la mayoría de los pacientes recaen cuando dejan el tratamiento.

Por esto se debe:

1. Mantener el tratamiento inmunosupresor 2 años después de conseguida la remisión clínica.
2. Biopsia hepática para comprobar desaparición de signos inflamatorios. Si se comprueban suprimir medicación.
3. Realizar controles con transaminasas mensualmente durante los primeros 6 meses.
4. Si se produce un aumento de las transaminasas, reintroducir la medicación.
5. La recaída al suprimir el tratamiento inmunosupresor deberá ser tratada indefinidamente.

Conceptos:

• Remisión

- Ausencia de síntomas
- Normalización de transaminasas y gammaglobulinas
- Mejoría histológica (90% dentro de los 3 años)

• Falla al tratamiento

- Progresión clínica, serológica o histológica durante el tratamiento
- Es menos común en mayores de 60 años
- **Predictor de falla al tratamiento:** un MELD ≥ 12 tiene una S 97% y E 70% para:
 - Falla al tratamiento
 - Muerte por falla hepática
 - Requerimiento de trasplante hepático

• Recaída

- Es el aumento de transaminasas x 3 y/o gammaglobulinas 2g/l.
- Los **predictores de recaída** son:
 - Infiltración portal de células plasmáticas
 - Gammaglobulinas altas

Una causa frecuente de recaída es la disminución rápida de los GC, y ocurre dentro de los 3 meses de la suspensión del tratamiento. Esta se asocia con progresión a cirrosis y falla hepática.

La estrategia de manejo preferida es continuar con dosis fijas de azatioprina.

HAI refractaria

- Es aquella que no responde al tratamiento convencional
- Los GC y la AZA cumplen los objetivos de tratamiento en aproximadamente el 80% de los pacientes
- La refractariedad a la terapéutica convencional ocurre en el 20% de los pacientes tratados. Un 10% de los pacientes no presentan respuesta al tratamiento o ésta es subóptima, y el otro 10% presenta efectos adversos al tratamiento convencional (obesidad, osteopenia severa/ fracturas, diabetes)
- No existe en la actualidad una droga de primera elección en caso de refractariedad a los GC. Las drogas alternativas son ciclosporina, budesonide, tacrolimus, micofenolato, ciclofosfamida
- La ciclosporina (es un inhibidor de la Calcineurina que inhibe la activación de los Linfocitos T Helper CD4 +), parece una opción para realizar tratamiento de inducción. Posee la ventaja de alcanzar la remisión rápida. Luego de alcanzada la misma puede rotarse a AZA + GC
- El resto de los fármacos deben ser considerados como alternativas

Trasplante hepático

Es el tratamiento de elección en los pacientes con HAI con:

- Cirrosis descompensada
- Falla hepática fulminante
- Deterioro progresivo a pesar del tratamiento

Bibliografía

1. Schiff Eugene, HIndicaciones y oportunidad del trasplante Hepático
2. Dwain L. Thiele, MD. Autoimmune Hepatitis. Clin Liver Dis 9 (2005) 635– 646.
3. Bruguera M, Diagnostico y tratamiento de la hepatitis autoimmune Julio (2006) 1-15.
4. Edward L. Krawitt, M.D. Review article. Autoimmune Hepatitis. N England J Med 2006;354:54-66.
5. Albert J. Czaja. Autoimmune liver disease. Current Opinion in Gastroenterology 2005, 21:293—299.
6. Albert J. Czaja and Deborah K. Freese, AASLD practice guidelines. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. Hepatology, August 2002.
7. Elke M Hennes, Christoph S, Christiane W, Ansgar W. Autoimmune liver disease. medicine 35:2. Elsevier 2006.
8. Andrés E Ruf, Federico G Villamil. Unidad de hepatología, cirugía hepatobiliar y trasplante hepático. Fundación Favalorogado. Acta Gastroenterológica Latinoamericana – Vol 38 / N° 1 /Marzo 2008.
9. Andrew D. Yeoman, Rachel H. Westbrook, Thawab Al-Chalabi. Diagnostic Value and Utility of the Simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Criteria in Acute and Chronic Liver Disease. Hepatology, Vol. 50, No. 2, 2009.
10. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. HEPATOLOGY 2008;48:1540-1548.
11. CHOI AND PETERS The Challenge of Diagnosing Autoimmune Hepatitis: Less Is More HEPATOLOGY, Vol. 48, No. 1, 2008.
12. Karen L. Krok,MDa, SantiagoJ.Munoz, MD. Management of Autoimmune and Cholestatic Liver Disorders. Clin Liver Dis 13 (2009) 295–316.
13. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis.Hepatology. 2010 Jun;51(6):2193-213
14. Wiegard et al. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis. seminars in liver disease/volume 29, number 3 2009

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Autores: Viviana Maccarrone, Valeria González

Definición

Enfermedad hepática crónica, es una enfermedad autoinmune, de etiología desconocida caracterizada por: inflamación y destrucción no supurativa de los conductos biliares intrahepáticos, que conduce a colestasis progresiva y finalmente cirrosis.

Técnicamente es una colangitis granulomatosa crónica no supurativa.

La fibrosis en la CBP es consecuencia de la colestasis y de la acumulación intrahepática de ácidos biliares citotóxicos.

Epidemiología

Se presenta generalmente en mujeres (relación 9:1), edad media de la vida con una prevalencia de 51 casos/millón de habitantes.

Formas de presentación clínica

- Clásica (70-85%) 50% asintomáticos
- Asociada a Hepatitis Autoinmune (10-20%)
- Variante ductopénica precoz (5-10%)

Los síntomas pueden ser:

- **Fatiga:** Es el síntoma más frecuente (80%). Descartar hipotiroidismo, ingesta de alcohol, beta-bloqueantes, benzodiacepinas, depresión, stress.
- **Prurito:** Es mayor de noche, en contacto con lana, el calor y durante el embarazo. Puede ser muy severo y en ocasiones refractario.
- Ninguna de las dos se asocia con la severidad histológica de la enfermedad hepática.
- Hiperpigmentación cutánea
- Xantomas-Xantelasmas

Complicaciones:

- **Enfermedad metabólica ósea:** por defecto osteoblástico y mayor actividad osteoclástica; malabsorción de VitD y Ca, puede haber osteoporosis en pacientes asintomáticos
- **Malabsorción de vitaminas liposolubles:** se produce al disminuir la secreción biliar, disminución de niveles de vitaminas A, D, E, K
- **Dislipemia:** no se asocia a mayor riesgo cardiovascular
- **Hipertensión portal:** no se limita únicamente a pacientes con cirrosis. Puede aparecer en estadios tempranos de la enfermedad, debido al desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa donde ocasiona HTP presinusoidal
- **Malignidad:** Presentan mayor incidencia de hepatocarcinoma (5.6%)
- **Infecciones de tracto urinario**
- **Litiasis vesicular:** Por cálculos pigmentarios

Enfermedades autoinmunes asociadas

Complejo Sicca	24%
Artritis Reumatoidea	8.4%
Enf. de Raynaud	5%
Tiroiditis	5%
CREST	2.3%
Anemia Hemolítica	1.8%
Esclerodermia	1.4%

La asociación con enfermedad celíaca es del 6%, y el 3% de los pacientes con enfermedad celíaca tiene CBP.

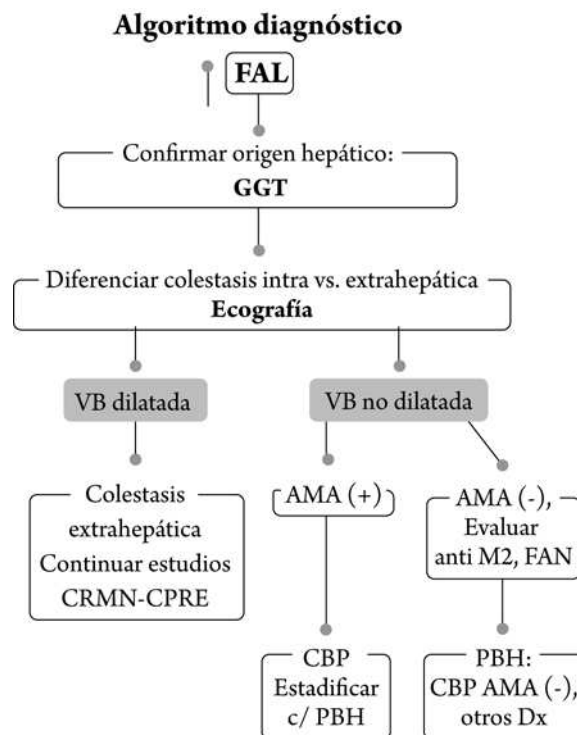
Historia natural

En ausencia de tratamiento, la CBP generalmente progresa a cirrosis y eventualmente a falla hepática en un período de 10 a 20 años. Las fases naturales de la enfermedad son:

- 1. Asintomática:** El 80% desarrolla síntomas dentro de los 10 años. Puede haber Anticuerpos antimitocondriales (AMA) + con FAL normal. Sobrevida a 10 años de 57- 90%.
- 2. Sintomática:** Curso progresivo. La sobrevida de estos pacientes parece ser menor que la población general (discutido). Edad avanzada, ictericia, bajos niveles de albúmina, edema, ascitis, RIN elevado y estadio histológico avanzado se correlacionan con una sobrevida < 5 años.
- 3. Insuficiencia hepática terminal:** Es indicación de trasplante hepático

El score pronóstico más utilizado para predecir sobrevida por año es el de Mayo. Considera:

Edad del paciente	(años)
Bilirrubina	(mg/dl)
Albumina	(g/dl)
Tiempo de protrombina	(segundos)
Edemas	☐ Si ☐ No
Diuréticos	☐ Si ☐ No
Calcular	



Criterios Diagnósticos

Se establece con 2 de los siguientes 3 criterios:

- AMA (+) ($>1/40$)
- Elevación crónica FAL (> 6 meses)
- Histología compatible

Métodos complementarios

• Laboratorio

- ↑FAL: Es la anormalidad bioquímica más frecuente. En pacientes sin cirrosis el aumento de FAL se correlaciona fuertemente con la severidad de la ductopenia
- Hipertransaminasemia (hasta x 5)
- La elevación de bilirrubina es un fenómeno tardío y de mal pronóstico
- Hipercolesterolemia por colestasis crónica
- **Hipergamaglobulinemia (IgM)**

• Imágenes

- Valorar vía biliar y diferenciar colestasis intra – extra hepática
- Ecografía suele ser suficiente cuando la sospecha diagnóstica es fuerte (AMA +), y es útil para detección de hepatopatía crónica y HCC
- CRMN – CPRE son útiles para el diagnóstico diferencial (CEP)

• Inmunológico

- **AMA:** Es el principal marcador sérico. Sensibilidad 95%. ($>1/40$)
- Pueden estar presentes varios años antes del inicio de los síntomas o de cualquier alteración bioquímica
- 5-10% pueden ser AMA negativos
- El **AMA subtipo M2** tiene mayor sensibilidad y especificidad.(ELISA)
- 50% tienen FAN y/o ASMA positivos
- FAN altamente específicos para CBP detectados por IFI: Tipo en **anillo periférico y nuclear dot**

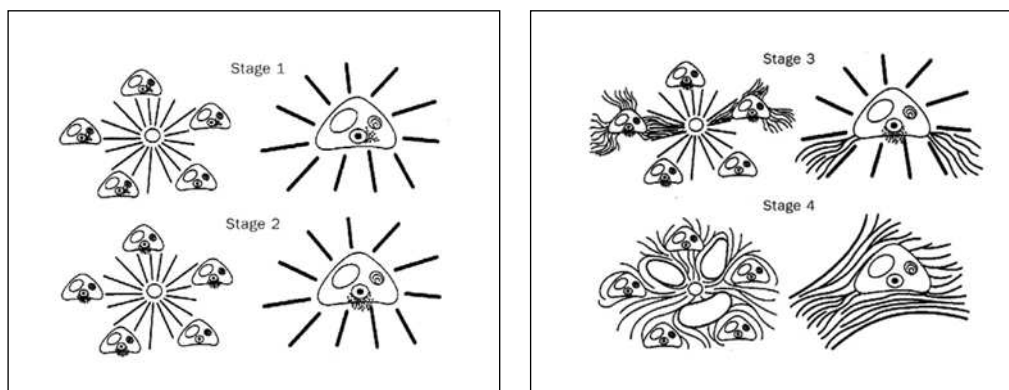
• Biopsia

- No es esencial para el diagnóstico
- Útil en pacientes con AMA o anti-M2 negativos y para excluir otras enfermedades (ej. hepatitis autoinmune, NASH)
- Permite estadificar la enfermedad

- Pueden coexistir diferentes estadios de la enfermedad en una misma biopsia (error de muestreo)
- Es importante que estén presentes al menos 10-15 espacios porta para apreciar adecuadamente la colangitis no supurativa y ductopenia

Estadios histológicos:

- Estadío I: Inflamación portal confinada al espacio porta.
- Estadío II: Extensión de la inflamación al parénquima hepático. (Hepatitis de interface)
- Estadío III: Ductopenia marcada. Distorsión de la arquitectura hepática con numerosos septos. (Necrosis en puente)
- Estadío IV: Cirrosis



A quién biopsiar?

- AMA y anti-M2 negativo
- Hipertransaminasemia > x 5
- Sospecha de enfermedad concomitante. Ej NASH

- **Elastografía (Fibroscan)** Es un nuevo método no invasivo a considerar para evaluar el grado de fibrosis hepática

Diagnósticos diferenciales: Toxicidad por drogas, hepatitis virales colestásicas, hepatitis autoinmune (sme de superposición), colestasis del embarazo, colestasis benigna recurrente, patologías infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis, linfoma).

Tratamiento específico de la enfermedad

• **Acido ursodesoxicólico (UDCA)**

- Único tratamiento aprobado - No tóxico
- **Dosis 13-15mg/kg/día.** 1 o 2 veces/día
- La destrucción de los conductos biliares lleva a la acumulación de ácidos biliares, el UDCA aumenta la excreción canalicular de estos ácidos, tiene un efecto inmunomodulador, disminuye la producción de auto antígenos y tiene propiedades antiapoptóticas

Efectos beneficiosos:

- Mejora el perfil bioquímico (FAL – GGT – TGO – TGP)
- Retrasa la progresión histológica
- Prolonga la supervivencia libre de trasplante.
- Disminuye el riesgo de desarrollo de várices esofágicas.
- Disminuye el colesterol total.

- No tiene efecto sobre el prurito ni otros síntomas de la enfermedad
- Es más efectivo en estadios tempranos
- La respuesta inicial al tratamiento se observa en pocas semanas (4-6 semanas) y el 80-90% presenta la máxima mejoría a los 6 meses. Un 20% logra la normalización bioquímica a los dos años
- El grado de respuesta bioquímica al UDCA luego de 1 año de tratamiento se correlaciona con buen pronóstico a largo plazo:

- FAL < 3 veces el VN
 - TGO < 2 veces VN y
 - Bilirrubina $\leq 1\text{mg}\%$
- } sobrevida libre de trasplante:
90% a los 10 años

Sin tratamiento la sobrevida libre de trasplante a los 10 años es de un 51%

- **Monitoreo del tratamiento:** Se realiza a través de la medición de la FAL o score de Mayo y no se requiere biopsia. Se considera no respondedor al paciente que luego de un año de tratamiento persiste con hepatograma alterado y/o empeora histológicamente

Trasplante hepático

- Es el único tratamiento curativo
- Indicado en pacientes con:
 - cirrosis hepática descompensada
 - HCC
 - falla hepática
 - prurito incontrolable
 - osteoporosis severa
 - bilirrubina total > 6 mg%
- Sobrevida 85% a los 5 años.
- 20% tendrán recurrencia de la enfermedad postrasplante

Fármacos no recomendados

No han demostrado efectos beneficiosos y agregan comorbilidad

- Metotrexate (inmunosupresor con efecto antiinflamatorio)
- Colchicina (inhibidor de la actividad de granulocitos)
- AZA
- Corticoides : suman riesgo innecesario de diabetes y osteoporosis a largo plazo

Nuevos enfoques terapéuticos

• Fibratos

Son potentes ligandos del receptor proliferador de peroxisoma activado. Tradicionalmente son utilizados en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. En CBP, son útiles en pacientes con respuesta incompleta al UDCA en combinación con este.

Facilitan la expresión de genes codificadores de proteínas transportadoras de ácidos biliares, mejorando la colestasis. Inhiben la migración de células inflamatorias al hígado.

Mejoran el perfil lipídico, el perfil hepático y reducen significativamente los niveles de IG M. Esta disminución de IGM apoyaría la hipótesis de que estos fármacos podrían alterar la biología de la CBP.

Adicionalmente la mejoría en los lípidos y la reducción de la GGT, disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares. La mayoría de los estudios que evaluaron el efecto de los fibratos en la CBP tuvieron pocos pacientes y solo evaluaron mejoría en marcadores bioquímicos, no mejoría histológica, por lo tanto no hay evidencia en cuanto al retraso de la progresión de la enfermedad.

El bezafibrato parece ser una alternativa segura y una opción terapéutica en los pacientes que responden parcialmente a la monoterapia con UDCA.

En nuestro servicio se usa junto al UDCA a dosis de 400 mg/día, con buenos resultados.

En cuanto al fenofibrato hay escasos estudios de su efecto en CBP.

• Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína CD20 de las células B. Se utiliza en el tratamiento de muchos linfomas, leucemia, rechazo a trasplante y algunos trastornos autoinmunes.

Parecería ser un fármaco seguro y eficaz en pacientes de difícil manejo.

Faltan estudios controlados para confirmar el beneficio de su uso a largo plazo.

• Vitamina D

Mejoraría la función fagocitaria de los macrófagos en lo que respecta a las células apoptóticas, también la colestasis. Sin embargo tampoco se han realizado grandes estudios que confirmen esto.

Tratamiento de las complicaciones

- **Fatiga:** Modafinil (100-200 mg/día). Es un neuroestimulante que mejora la fatiga. Muy usado en neurología para tratar la excesiva somnolencia diurna asociada a narcolepsia, apnea obstructiva del sueño, cambios de turnos laborales.
- **Prurito:** Las opciones terapéuticas son:
 - Prurito leve: Colestiramina (dosis: 4-16 g/d). Debe administrarse 2-4 hs antes o después del UDCA + antihistamínicos.
El Questran (nombre comercial) viene en cajas que contienen 10 o 50 sobres con 4 grs de colestiramina. Es una resina de intercambio anionico que se une a los ácidos biliares impidiendo su reabsorción, estimulando la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol hepático. Debe controlarse porque puede empeorar la hipertrigliceridemia. Contraindicada en el embarazo y la lactancia
 - Prurito moderado a severo: Rifampicina 150mg c/12hs. Naltrexona 50mg/día, Sertralina 75-100mg/día
 - Prurito refractario: Plasmaféresis. Transplante hepático
- **Osteoporosis:** Gluconato de calcio (dosis 1500mg/d), vitamina D (dosis: 1000 UI/d)
Si se confirma osteoporosis por DMO agregar bifosfonatos (alendronato 70 mg/sem).
Ante osteoporosis severa, considerar transplante hepático.
- **Hipertensión portal:** evaluar al diagnóstico. (ver capítulo Cirrosis)
- **Malabsorción:** aporte de vitaminas liposolubles
- **Dislipemia:** estatinas
- **Síndrome de Ojo Seco:** lágrimas artificiales

Seguimiento

- Hepatograma cada 3 a 6 meses
- TSH anual
- Densitometría: Inicial al diagnóstico y luego cada 2-3 años
- Dosaje de Vit A, D, K anualmente si bilirrubina >2
- VEDA si está cirrótico o el Score Mayo >4,1
- Ecografía abdominal y alfa fetoproteína en cirrosis o sospecha de cirrosis (plaquetas <140.000 mm³ o Score Mayo >4,1) cada 6 meses

Bibliografía

1. T. Kumagi, E. Heathcote: Primary biliary cirrhosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2008, 3:1.
2. M. Kaplan, M. Gershwin: Primary biliary cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 353; 12, 2005
3. Paul Angulo, Keith Lindor: Cirrosis Biliar Primaria, *Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas*. Sleisenger & Fordtran. 7º ed Editorial Panamericana, 2004
4. Keith D. Lindor, M. Eric Gershwin. Primary Biliary Cirrhosis. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology*, Vol. 50, No. 1, 2009
5. Douglas L. Nguyen, Brian D. Juran: Primary biliary cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24 (2010) 647-654
6. Chao-Jun Hu, Feng-Chun Zhang. Primary biliary cirrhosis: What do autoantibodies tell us? *World J Gastroenterol* 2010 August 7; 16(29): 3616-3629
7. Raoul Poupon. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *Journal of Hepatology* 2010 vol. 5: 745-758
8. Hiromi Ishibashi, Atsumasa Komori, Minoru Nakamura. Risk Factors and Prediction of Long-term Outcome in Primary Biliary Cirrhosis. *Intern Med* 50: 1-10, 2011
9. Ghulam Abbas & Keith D Lindor. Pharmacological treatment of biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Expert Opin. Pharmacother.* (2010) 11(3):387-392
10. Liberopoulos, Florentin M, Elisaf M, Fenofibrate in Primary Biliary Cirrhosis: A Pilot Study. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2010, 4, 120-126
11. Czul F, Peyton A, Levy C, et al. Primary Biliary Cirrhosis : Therapeutic Advances. *Cholestatic liver diseases Volume 17, Issue 2, May 2013, Pages 229-24*

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Autores: Roberto Barros, María Laura Garbi

Definición

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica, crónica, caracterizada por inflamación y fibrosis de la vía biliar intra y extrahepática generando estenosis multifocal en los conductos biliares.

Generalidades

Se considera un desorden progresivo, mediado por una respuesta inmune, que puede eventualmente, desarrollar cirrosis, hipertensión portal y descompensación hepática, en la mayoría de los pacientes.

Cualquier parte del tracto biliar, incluyendo la vesícula, el conducto cístico y el conducto pancreático pueden estar afectados.

La distribución de la afectación es típicamente no uniforme.

Las estenosis dominantes del conducto colédoco y/o del conducto hepático común se desarrollan en la mitad de los pacientes afectados y predisponen al desarrollo de colangitis bacterianas recurrentes.

Epidemiología

- 70% de los pacientes son varones
- Su prevalencia en Europa es de 10/100,000 habitantes
- La edad media al comienzo de los síntomas es de 30-40 años
- Entre el 62 al 83% de los pacientes tienen diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), de éstos entre el 80 a 90% presentan colitis ulcerosa (CU) mientras que el 10% puede presentar Enfermedad de Crohn o colitis indeterminada. La CU habitualmente es extensa (con ileítis por reflujo), con actividad leve, puede no comprometer el recto y tiene un riesgo incrementado de cáncer de colon, predominantemente de colon derecho, de pouchitis en pacientes con proctocolectomía y pouch ileoanal anastomosis (IPAA) y de formación de várices peri-ostoma en pacientes con proctocolectomía e ileostomía
- Los pacientes con CEP tienen un riesgo de entre 6 a 9% de desarrollar hepatitis autoinmune en algún momento de la evolución de su enfermedad
- Familiares de primer grado de pacientes con CEP tienen un riesgo incrementado de presentar CEP de entre 9 a 40 veces mayor, y de presentar CU de 8 veces mayor en comparación a la población general
- El 3.3 al 36.4% desarrollará un colangiocarcinoma. La mitad de ellos se presenta dentro del primer año del diagnóstico de CEP. Luego de 10 años de evolución de la enfermedad, menos del 10% de los pacientes desarrollarán colangiocarcinoma
- Tienen riesgo aumentado de cáncer colon y de vesícula (se recomienda la realización de ecografía abdominal anual para la búsqueda de pólipos de vesícula)
- En todo paciente con CEP se sugiere la realización de una colonoscopia para descartar la presencia de EII

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por anomalías colangiográficas características (por resonancia magnética, colangiografía endoscópica o percutánea), manifestaciones clínicas y bioquímicas sugestivas, y con la exclusión de causas secundarias.

Clínica

Si bien no existen datos clínicos específicos de la enfermedad, la presentación clínica es variable. Los síntomas más frecuentes son:

- Discomfort en hipocondrio derecho

- Astenia
- Prurito
- Pérdida de peso
- Antecedentes de diarrea inflamatoria que sugiera EII

El examen físico es anormal en el 50% de los pacientes sintomáticos. Ictericia, hepatomegalia y esplenomegalia, si bien son hallazgos tardíos, son las manifestaciones más frecuentes.

Muchos pacientes con CEP son asintomáticos sin anomalías físicas en la presentación de la enfermedad. En estos casos el diagnóstico es realizado incidentalmente cuando se estudia una colestasis persistente en el hepatograma.

La CEP tiene una probabilidad de supervivencia estimada a 10 años del 65% aproximadamente. El score pronóstico de Mayo divide a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto.

Los factores de riesgo independientes de peor pronóstico:

- Edad (cada 10 años el riesgo de mortalidad aumenta 1.4 veces)
- Hipoalbuminemia
- Bilirrubina persistentemente elevada por más de 3 meses (valores de bilirrubina 2 veces por encima del normal aumenta la mortalidad 1.5 veces)
- Esplenomegalia
- Estenosis dominante
- Cambios ductales intra y extrahepáticos al diagnóstico
- Historia de hemorragia variceal
- Hipertransaminasemia

Pruebas Bioquímicas

Los parámetros bioquímicos de colestasis persistentemente elevados pueden ser la puerta de entrada al diagnóstico en pacientes asintomáticos:

- Fosfatasa alcalina (FAL): su elevación es el hallazgo más frecuente en CEP, aunque su valor normal no excluye el diagnóstico
- Transaminasas hepáticas (TGO-TGP): se encuentran elevadas en la mayoría de estos pacientes (2 a 3 veces sobre su valor normal)
- Bilirrubina: generalmente presenta valores normales al momento del diagnóstico
- IgG: elevada en el 60% de los pacientes (1.5 veces su valor normal)

Serología/Anticuerpos

Muchos autoanticuerpos pueden ser dosados en suero de pacientes con CEP, la gran mayoría con títulos bajos, lo que da la pauta de la naturaleza autoinmune de la enfermedad. Ninguno tiene un rol en el diagnóstico.

El anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA-p), el cual es positivo entre el 50 a 80% de los pacientes con CEP, debería llamar la atención sobre la participación colónica (EII?) en el síndrome coles

Anticuerpo	Prevalencia
Ac anti citoplasma de neutrófilos	50-80%
Ac anti núcleo	7-77%
Ac anti músculo liso	13-20%
Ac anti células endoteliales	35%
Ac anti cardiolipina	4-66%
Ac anti tiroperoxidasa	7-16%
Ac anti tiroglobulina	4%
Factor reumatoideo	15%

Métodos por Imágenes

- **Ecografía:** generalmente no hace diagnóstico. Y en ocasiones suele ser normal. Puede identificar engrosamientos parietales o dilataciones focales
- **Tomografía Computada (TC):** no es el método de elección para el estudio de la vía biliar. Útil para el diagnóstico de masa hepática. Las linfadenopatías en el abdomen son comunes en los pacientes con CEP y no deben ser interpretadas como metástasis o como un desorden linfoproliferativo
- **Resonancia Magnética (RMN):** es un método no invasivo y sin radiación. Actualmente, es el método diagnóstico de elección ante la sospecha de CEP. Sensibilidad (S) > 80% y especificidad (E) > 87% para el diagnóstico
- **Colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE):** ha sido el Gold Standard para el diagnóstico en el pasado, pero ahora se considera que ocupa un segundo lugar a la colangiorresonancia (CRMN), por ser invasiva. Se reserva para casos que requieren intervención terapéutica. Puede presentar complicaciones como pancreatitis y colangitis

Hallazgos Colangiográficos

- Estenosis multifocales, cortas y anulares, alternadas con vía biliar normal o levemente dilatada. Puede afectar cualquier sector del árbol biliar
- Afectación de vía biliar intra y extrahepática (<25% presenta afectación de la vía biliar intrahepática solamente y <5% presenta afectación exclusiva de la vía biliar extrahepática)

Biopsia Hepática

Los cambios histológicos en estadios tempranos no son específicos. La fibrosis periductal concéntrica (en capas de cebolla) es el hallazgo típico, pero no es patognomónico. Sólo sería necesaria para el diagnóstico de certeza de CEP de pequeños conductos, o cuando se sospeche superposición con hepatitis autoinmune.

Variantes

CEP de pequeños conductos: es una variante de la enfermedad la cual presenta histología y clínica compatible pero la vía biliar es normal en la colangiografía.

Requiere biopsia hepática para su diagnóstico. La transición a CEP de grandes conductos puede ocurrir, por lo que se debe realizar colangiografía ante el deterioro o progresión clínica. Por lo general el curso de esta variante de la enfermedad es quiescente y la sobrevida global es mayor. El colangiocarcinoma no suele desarrollarse, excepto que haya transición a CEP de grandes conductos. Presenta respuesta al tratamiento con corticoides.

CEP-hepatitis autoinmune like: síndrome de superposición con características diagnósticas de CEP y otras enfermedades autoinmunes que afectan al hígado, como hepatitis y pancreatitis autoinmune.

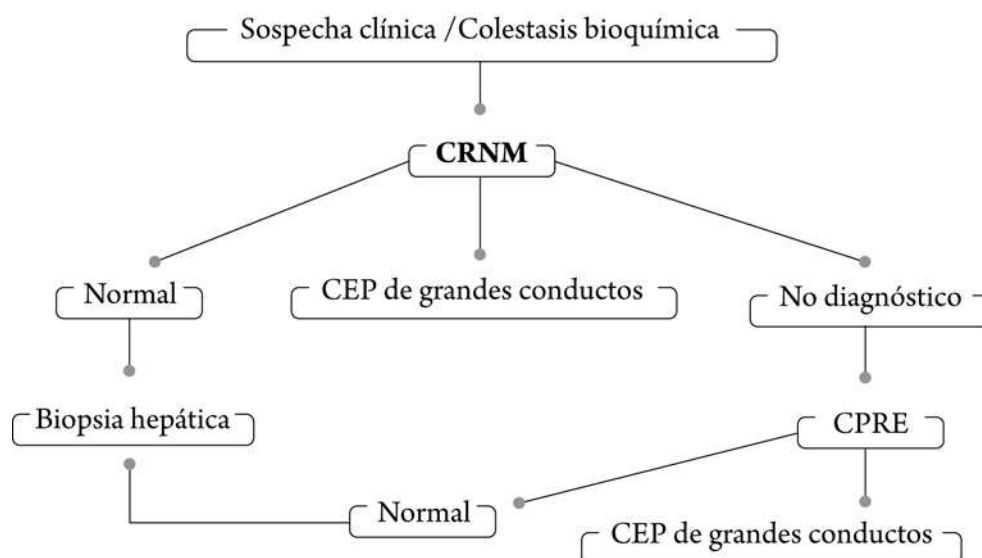
En pacientes con aumento desproporcionado del nivel de transaminasas se recomienda realizar biopsia hepática para diagnosticar o excluir síndrome de superposición.

En todos los pacientes con posible CEP, se sugiere medir niveles de Ig-G4 para excluir CEP asociada a Ig-G4.

Causas Secundarias de Colangitis Esclerosante

- Colangiopatía del VIH
- Colangiocarcinoma
- Metástasis intrahepáticas difusas
- Colangitis eosinofílica
- Coledocolitiasis
- Pseudotumor inflamatorio hepático
- Histocitiosis X
- Colangitis asociada a IgG-4
- Quimioterapia intra-arterial
- Colangitis isquémica
- Biliopatía de la hipertensión portal
- Pancreatitis recurrente
- Colangitis recurrente piógena
- Lesión quirúrgica de la vía biliar

Algoritmo diagnóstico



Tratamiento

Farmacológico

- **Ácido Ursodesoxicólico (UDCA):** los primeros 3 estudios realizados sobre el UDCA han demostrado mejoras en parámetros bioquímicos e histológicos, pero no en la sobrevida libre de trasplante. El estudio en el que se usaron altas dosis (28-30 mg/kg/día) se suspendió, al asociarse a un aumento de riesgo de trasplante o muerte, comparada a placebo (se cree que por el aumento de la conversión colónica de UDCA en su metabolito tóxico, el ácido litocólico). Por esto es que no está recomendado su uso rutinario. Solo 2 estudios pequeños y retrospectivos han demostrado disminución en el riesgo de displasia colónica asociado al uso de UDCA. La AASLD no recomienda su uso, mientras que la EASL recomienda el uso de UDCA como quimioprevención ante los siguientes ítems: historia familiar de cáncer de colon, neoplasia colorrectal previa y CU extensa de larga evolución.
- **Inmunosupresores:** no han demostrado beneficios en CEP. No deben ser indicados.
- **Calcio 1-1.5 gr/día y vitamina D 1000 UI/día:** en pacientes con osteopenia. En casos de osteoporosis se sugiere realizar tratamiento con bifosfonatos (en caso de varices esofágicas, administrar en forma parenteral, para evitar el riesgo de úlcera esofágica asociado a la medicación).

Tratamiento Endoscópico

- **Estenosis Dominante:** son las que presentan diámetro ≤ 1.5 mm en colédoco y ≤ 1 mm en los hepáticos. Siempre debe descartarse la presencia de colangiocarcinoma mediante cepillado y toma de biopsia. La determinación del CA 19-9 puede ser útil para el diagnóstico diferencial; un valor > 130 UI/ml tiene una sensibilidad y especificidad del 79% y 89% respectivamente. La colangioscopía y la ecoendoscopia intraductal aumentan la sensibilidad y especificidad diagnóstica en relación a la CPRE sola. Los pacientes que presentan síntomas atribuidos a estas estenosis (ictericia, colangitis, prurito, síndrome coledociano) son los indicados para el tratamiento. El tratamiento endoscópico ha demostrado buenos resultados mediante la dilatación con balón o el uso transitorio de prótesis. En los casos en que existe falla del tratamiento por vía endoscópica se recomienda realizar el mismo por vía percutánea. Si esta última no puede realizarse o presenta falla se sugiere tratamiento quirúrgico (bypass biliar por colangio-enterostomía o resección de la estenosis biliar extrahepática y hepático-yeyunoanastomosis en Y de Roux). Debido a que la inyección de un agente de contraste dentro del ducto biliar obstruido puede precipitar una colangitis, debe administrarse siempre profilaxis antibiótica previa a la realización del estudio. Tasa de complicaciones relacionadas al procedimiento endoscópico: 7-20%. Las más comunes son pancreatitis, colangitis, perforación y hemorragia.

Trasplante Hepático

- En los países nórdicos la CEP es la primera indicación de trasplante
- Sobrevida en 1 y 5 años: 90% y 85% respectivamente
- Indicaciones: deterioro de la función hepática, hepatocarcinoma, prurito intratable, colangitis recurrente, colangiocarcinoma (sólo en algunos centros)
- Recurrencia del 20-25% después de 5 a 10 años

Bibliografía

1. Chapman R, Fevery J, Kallo A et al. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2010; 51(2):660-678
2. Karlsen T, Schrumpf E, Boberg K. Update on primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease* 2010;42:390-400
3. MacFaul G, Chapman R. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:288-293
4. Maggs J, Chapman R. An update on primary sclerosing cholangitis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008 24:377-383
5. Kim W, Therneau T, Wiesner R et al. A revised natural history model for Primary Sclerosing Cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:688-694
6. Cyriel IJ, Ponsioen, M.D., and Guido N.J. Tytgat, M.D. Primary Sclerosing Cholangitis: A Clinical Review. *Am J Gastroenterology* 1998; 93:515-523.
7. Broome U, Bergquist A. Primary Sclerosing Cholangitis, Inflammatory Disease, and Colon Cancer. *Seminars in Liver Disease*, volume 26, number 1, 2006.
8. Lindström L, Boberg KM, Wikman O, et al. High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 451-457

HEPATOPATÍAS METABÓLICAS

Autores: Luis Schmunck, Joaquín Epele

1. Hemocromatosis (HC)

Introducción

Es una enfermedad hereditaria caracterizada por el depósito progresivo de hierro en los tejidos seguido de injuria tisular, determinado genéticamente por la falla en la absorción y liberación del hierro cuando este no es necesario. Es la enfermedad hereditaria más frecuente en la población caucásica. La forma clásica y más frecuente está asociada al gen *HFE*, responsable de regular la hepcidina (principal hormona reguladora de hierro), descubierto en el año 1996 que da lugar a las mutaciones (C282Y, H63D). Esta se define por la mutación homocigota C282Y, presente en 85-90% de los pacientes afectados.

Clasificación

- Tipo 1: clásica, mutación gen *HFE* con sustitución de cisteína por tirosina en el aminoácido 282 (C282Y) o sustitución de aspartato por histidina en el aminoácido 63 (H63D)
- Tipo 2: no clásica (HC juvenil), resultado de mutaciones en la proteína reguladora de hierro, hemojuvelina (gen *HJV*)
- Tipo 3: no clásica, resultado de mutaciones en la proteína receptora de transferrina 2 (gen *TFR2*)
- Tipo 4: no clásica, mutaciones en el exportador de hierro, ferroportina (gen *SLC40A1*)

Epidemiología

La frecuencia de la mutación de los alelos C282Y es de 6,2%. De los cuales un 0,32% o 1 cada 260 personas son genotípicamente homocigotas para C282Y. Las manifestaciones clínicas o daño de órgano ocurre aproximadamente en un 10% de personas homocigotas para el gen C282Y. La distribución hombre – mujer es 1:1. La penetración clínica es mayor en hombres. La enfermedad es más frecuente y se inicia a edad más temprana en hombres que en mujeres debido a que las mujeres pierden hierro con la menstruación y el embarazo.

Estados de Sobrecarga de Hierro

Hereditarias	Adquiridas
• Hemocromatosis (HFE, Tfr2, HJV, HAMP, FPN) • Enfermedad de la Ferroportina • Aceruloplasminemia • A(hipo) transferrinemia • Ataxia de Friederick • Porfiria Cutánea Tarda • Anemias hereditarias con sobrecarga de Fe⁺⁺	• Dietas • Transfusiones • Anemia de la inflamación • Hemodiálisis crónica • Enfermedad hepática crónica • Anemias hereditarias con sobrecarga de Fe⁺⁺

Formas de presentación clínica

- **Hipertransaminasemia** crónica es una de las formas típicas de presentación. Un porcentaje importante de pacientes se diagnostican en fase cirrótica
- **Fatiga:** es el síntoma más frecuente (83%)
- Cirrosis hepática. Factor pronóstico más importante, su aparición reduce la supervivencia a 5 años en un 50% comparado con aquellos que no padecen cirrosis

- **Pérdida de la libido, impotencia, amenorrea, caída del cabello.** Son signos y síntomas frecuentemente hallados
- **Hiperpigmentación cutánea** manifestada por piel bronceada producida por el depósito de hierro en membrana basal de la epidermis
- **Diabetes**, está directamente relacionada con la enfermedad hepática
- **Hepatocarcinoma:** ocurre en un 6% de los pacientes con HC y cirrosis, riesgo 20 veces mayor que la población general y una tasa de incidencia anual de 4%
- **Enfermedad cardiologica:** actualmente es infrecuente debido a su diagnóstico más temprano, arritmias e insuficiencia cardiaca congestiva son las complicaciones más frecuentes
- **Artropatía:** "apretón de manos doloroso". Artralgias, condrocalcinosis y osteoartrosis lamentablemente no mejoran con el tratamiento de la HC
- **Cáncer de mama: controversial. Último estudio 2011 mostró asociación significativa entre cáncer de mama y niveles elevados de ferritina unida a hierro**

Diagnóstico

Debe ser sospechada en todo paciente joven con parámetros clínicos y bioquímicos de enfermedad hepática, hiperglucemia y piel bronceada.

En todo paciente con aumento de transaminasas menor a 5 veces el límite superior normal con serología viral negativa debe solicitarse saturación de transferrina y ferritina.

- **Ferritina:** es altamente sensible para la sospecha de la enfermedad. Es una proteína de fase aguda. Carece de especificidad ante situaciones de inflamación, neoplasias, trastornos metabólicos como la diabetes, consumo de alcohol y necrosis hepatocelular o de otros tejidos. Valores > 1000 ng/mL requerirán biopsia hepática, el 50 % tiene cirrosis. Ferritina < a 1000 ng/mL probabilidad nula de cirrosis.
- **Saturación de transferrina (ST):** el valor utilizado para avanzar con estudios más específicos es >45%.
- **Test Genéticos:** Cuando los depósitos de hierro están aumentados, se requiere confirmar la mutación C282Y homocigota para hacer el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria. En casos de mutaciones heterocigotas (C282Y/H63D-S62C) se requerirá biopsia hepática. Existen numerosas mutaciones muy infrecuentes que pueden llevar a la sobrecarga de los depósitos de hierro.
- **Imágenes:** la resonancia magnética puede ser útil para casos de distribución heterogénea del hierro dentro del hígado y detectar lesiones focales.
- **Biopsia hepática:** ayuda a confirmar el diagnóstico, diferenciar depósitos con distribución homogénea dentro del parénquima en estadios tempranos de HC de cuando la distribución es heterogénea en fibrosis avanzadas. Las indicaciones de biopsia son:
 - Test genético (+) con ferritina > a 1000 o transaminasas aumentadas o individuo mayor de 40 años
 - Heterocigoto compuesto (C282Y/H63D) con ST > a 45% y transaminasas aumentadas

Tratamiento

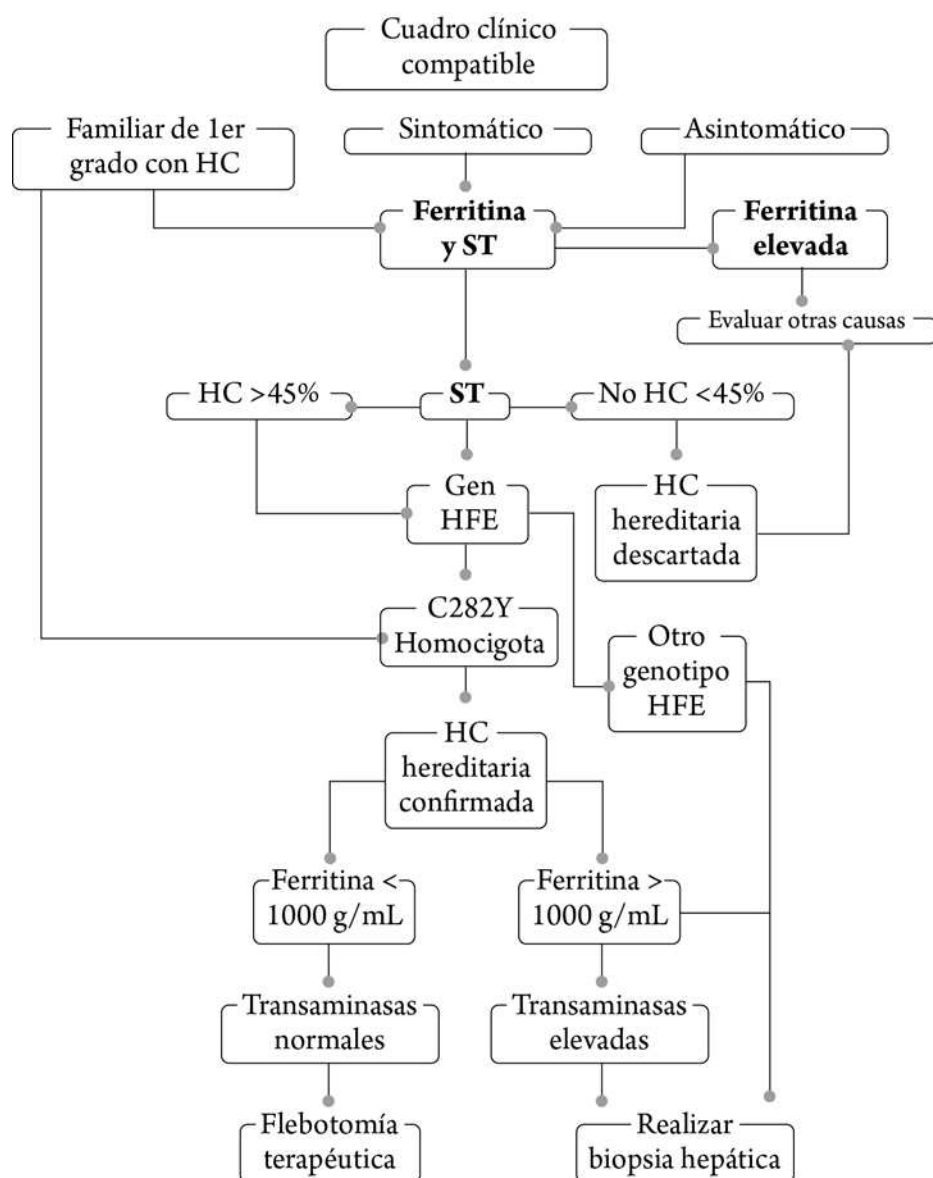
Los pacientes con diagnóstico de HC hereditaria y evidencia de sobrecarga de hierro deben ser tratados con flebotomía. Si no presentan sobrecarga deben ser monitoreados anualmente.

Se deben extraer 400 - 500 ml (200 - 250 mg de hierro) semanalmente o cada dos semanas. Deben ser tratados aunque se encuentren en estadios cirróticos. Beneficios esperados de las flebotomías: mejora fatiga, disminución de la pigmentación, mejora las alteraciones enzimáticas y la hepatomegalia, mejora fibrosis hepática hasta en un 30% y la función cardíaca. No retrograda la cirrosis si ya está presente y no hay mejoría en la artropatía, atrofia testicular o disfunción tiroidea.

La desferoxamina es un quelante de hierro que moviliza 20 mg de hierro por día.

Esta indicado en los pacientes que no toleran las flebotomías porque tienen anemia o miocardiopatía y en aquellos con sobrecarga secundaria de hierro.

El objetivo es mantener una ferritina entre 50 - 150 ng/mL.

Algoritmo diagnóstico y manejo de la Hemocromatosis**Vigilancia**

- Todo paciente con familiar de primer grado con HC hereditaria
- Niños con uno de los padres con HC hereditaria no debe realizarse estudio genético, excepto que el otro de los padres también tenga defectos en los genes (C282Y, H63D, etc), de lo contrario es sólo heterocigota y no tiene riesgo aumentado de sobrecarga de hierro
- Pacientes con HC y cirrosis deben recibir vigilancia para hepatocarcinoma (HCC) con ecografía cada 12 meses. Si aparece lesión menor de 1 cm el intervalo es cada 3-6 meses. Si la lesión es de 1 cm o mayor se recomienda estudio tomográfico y biopsia

2. Enfermedad de Wilson (EW)**Introducción**

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que genera un desbalance en el metabolismo del cobre (Cu) produciéndose acumulación de Cu en el hígado y el sistema nervioso central provocando daño hepático y neurológico principalmente. El Cu es un importante cofactor para muchas enzimas. El hígado lo utiliza para procesos metabólicos; sintetiza y secreta la proteína transportadora de cobre, la ceruloplasmina. El exceso de cobre lo elimina a través de la bilis. Cualquier proceso que impida esa excreción lleva al aumento del contenido de cobre intrahepático.

En 1993 se descubrió el gen ATP7B que codifica para una proteína transmembrana. La ausencia o reducción de su función lleva a una disminución de la excreción del cobre en la bilis acumulándose en hígado, cerebro, riñón y corneas. La falla para incorporar el cobre a la ceruloplasmina es una consecuencia adicional de la función de la proteína ATP7B. Se han identificado más de 200 mutaciones de este gen asociadas a la EW. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, es decir que tienen una mutación distinta en cada alelo.

Formas de presentación clínica

El espectro de la enfermedad es muy amplio.

Hepática: hepatitis aguda, hepatitis crónica, hígado graso, cirrosis hepática compensada o descompensada, hepatitis fulminante, puede simular una hepatitis autoinmune.

Neurológico: síndrome extrapiramidal (temblor, rigidez, bradiquinesia), síndrome bulbar (disartria, disfonía, disfagia), ataxia, distonía.

Psiquiátrico: depresión, ansiedad, psicosis, cambio en la personalidad.

Se asocia en forma muy frecuente con anemia hemolítica Coombs (-).

El depósito de Cu en la cornea (membrana de Descemet), unión esclero-corneal, provoca los anillos de Kayser-Fleischer (KF), son de color marrón. Se observa en el 95% de los pacientes con manifestaciones neurológicas, pero solo en el 50-60% si los síntomas neurológicos están ausentes. Nos son patognomónicos de la EW, ya que se pueden observar en otras hepatopatías crónicas que cursan con colestasis.

Cuando sospechar EW?

- Pacientes con elevación de transaminasas sin ninguna otra alteración que permita conocer la causa de esta elevación
- Cirrosis hepática criptogénica a cualquier edad
- Pacientes jóvenes con temblor o trastornos del movimiento, disartria o disfagia de causa no aclarada
- Adolescentes con trastornos del comportamiento o con problemas escolares que presenten elevación de transaminasas
- Hepatitis fulminante sin causa aparente, especialmente si se asocia con hemólisis

Diagnóstico

En todo paciente con sospecha de EW pedir: examen oftalmológico con lámpara de hendidura para búsqueda de anillos de KF, ceruloplasmina y cobre en orina de 24 hs.

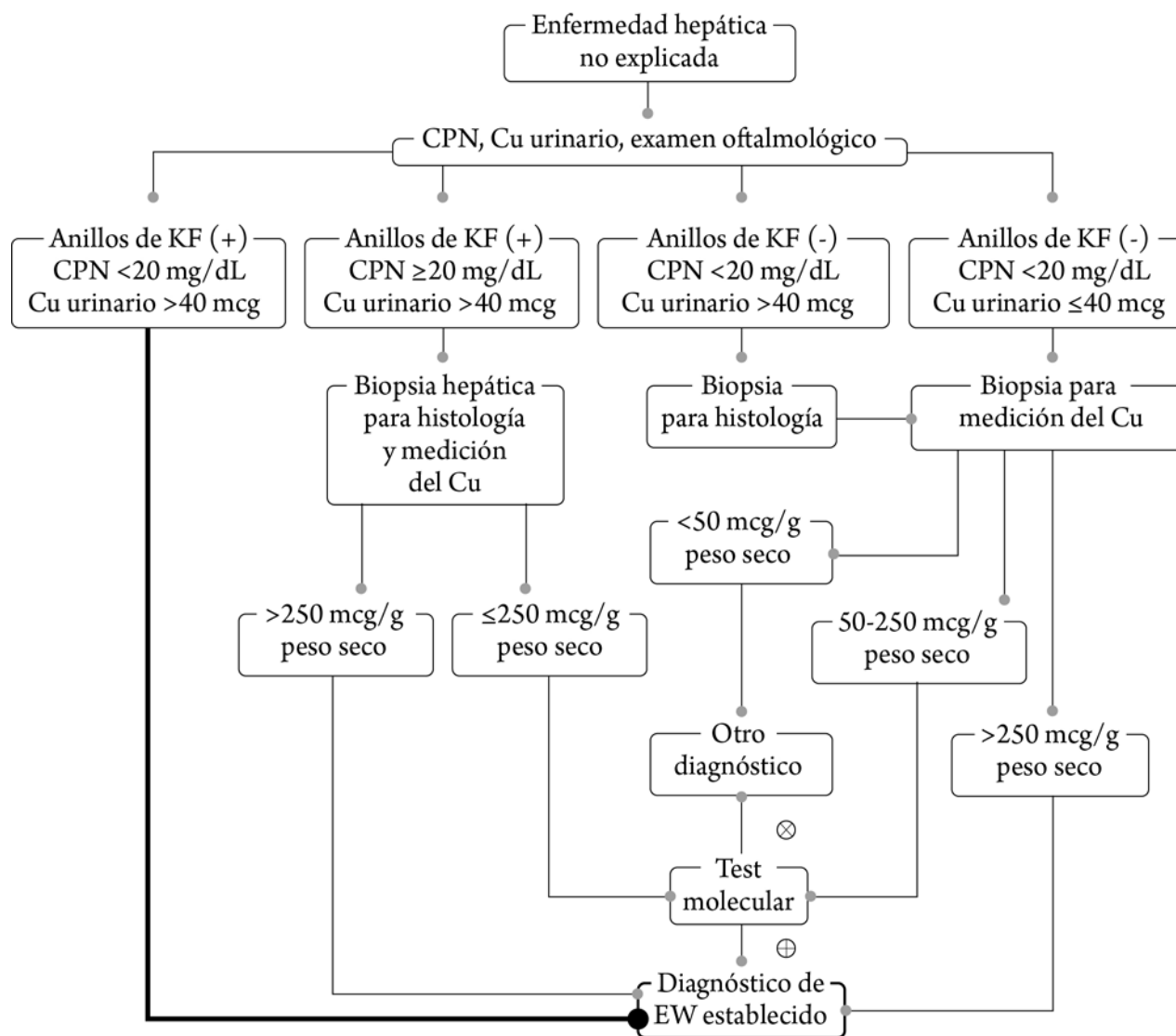
Estos pacientes tienen valores muy bajos de ácido úrico y fosfatasa alcalina.

• Laboratorio

- *Ceruloplasmina:* niveles $<20 \text{ mg/dL}$ son indicios fuertes de EW. Valores normales no lo descartan
- *Excreción de Cu urinario:* valores $>40 \text{ ng}$ ($>0.6 \mu\text{mol}$)
- **Biopsia Hepática:** está indicada cuando no se cumplen los criterios diagnósticos y en análisis de las pacientes jóvenes. Valores de contenido hepático de Cu $>250 \text{ ng/g}$ son diagnósticos de EW.

Los hallazgos son esteatosis moderada, núcleos glicogenados y necrosis focal hepatocelular. Un falso positivo de esta prueba es la colestasis crónica donde se puede acumular Cu en los hepatocitos como consecuencia de la obstrucción biliar.

- **Test Genéticos:** está indicado en todo pacientes en quienes la evidencia clínica y las pruebas bioquímicas no son concluyentes para el diagnóstico. No está disponible en casi la mayoría de los centros. Dificil realización debido a la cantidad de mutaciones existentes excepto que se conozca la mutación en el familiar afectado.



Tratamiento

Todos los pacientes, aunque sea en estadios tempranos necesitan tratamiento farmacológico de por vida. Las drogas disponibles son quelantes del Cu (D-Penicilamina y Trientina) y sales de Zinc (Zn). El trasplante es el único tratamiento curativo en la forma hepática descompensada.

Las dosis se ajustan según la cupruria.

- **D-penicilamina:** aumenta la excreción urinaria de Cu. Tiene efectos adversos severos (fiebre, erupciones cutáneas, linfadenopatías, neutropenia, trombocitopenia y proteinuria). Si se presentan, debe suspenderse. Se comienza con 250 mg/día para llegar hasta 1500 mg/día y una vez logrado el objetivo se vuelve a disminuir la dosis. Especialmente preocupante el empeoramiento de síntomas neurológicos por lo que se recomienda sustituir este fármaco o comenzar con dosis bajas comprobando tolerabilidad y aumentar paulatinamente.
- **Trientina:** es mejor tolerada. Se utiliza cuando está contraindicada la D-Penicilamina. En estadios tempranos como inducción. Luego para mantenimiento se pueden usar quelantes a bajas dosis o sales de Zn. Cualquiera de los 2 fármacos logran normalización de las transaminasas entre los 6 y 12 meses, aunque en algunos puede demorar más y en otros no se normalizan nunca. El tratamiento debe continuar de por vida. Su interrupción puede causar empeoramiento súbito, generalmente en forma de hepatitis fulminante.
- **Cinc:** acetato o sulfato, vía oral, aumentan la síntesis de proteínas intracelulares que tienen la propiedad de fijar el cobre en posición atóxica. Desprovisto de efectos secundarios. Dosis de 150 mg/día en 3 dosis.

Tratamiento en diferentes situaciones clínicas:

- **Pacientes asintomáticos:** con hipertransaminasemia y familiares de pacientes ya diagnosticados. Preferible usar Cinc ya que el riesgo de complicaciones por D-penicilamina no justifica su empleo.

- **Hepatopatía avanzada:** cirrosis hepática compensada, D-penicilamina o combinación de trientina con Cinc. Pacientes con cirrosis descompensada deben ser evaluados para trasplante hepático.
- **Insuficiencia hepática aguda:** trasplante hepático.
- **Pacientes con clínica neuropsiquiátrica:** una opción sería comenzar de entrada con trientina más cinc debido a la posibilidad de empeoramiento con D-penicilamina.
- **Embarazadas:** se prefiere medicación a base de Cinc. El riesgo de que una gestante con EW tenga un hijo con la misma enfermedad, cuando no existe consanguinidad con el padre, es de 1 por 200.

3. Deficit de alfa 1 – Antitripsina

Introducción

El déficit de alfa 1-antitripsina es un desorden metabólico autosómico recesivo hereditario que predispone a enfermedad pulmonar crónica asociada a hepatopatía crónica, cirrosis y hepatocarcinoma.

Un tercio de los pacientes genéticamente susceptibles que presentan el fenotipo más severo (PiZZ) desarrollan enfermedad hepática.

Está alterado el mecanismo de transporte dentro del hepatocito lo que provoca una concentración sérica disminuida de alfa 1-antitripsina.

Es una proteína inhibidora de proteasas que predispone a enfisema panlobulillar.

La fisiopatología del daño pulmonar es distinta a la del daño hepático.

En el hígado provoca una acumulación de glicoproteínas que llevan a la muerte celular programada, inflamación, fibrosis y cirrosis.

En el examen histopatológico se observan glóbulos PAS (+) intracelulares, diastasa resistentes que representan las proteínas mutantes retenidas en el retículo endoplasmático rugoso.

Genética y Epidemiología

El gen está localizado en el cromosoma 14 (14q31 - 32).

El producto genético normal se denomina PiM y las variantes deficitarias son: PiS y PiZ.

La forma más severa (PiZZ) se encuentra en 1:3500 nacidos vivos.

Presentación Clínica

Es la enfermedad hepática genética más frecuente en neonatos y niños.

En niños se presenta como hepatitis neonatal o ictericia colestásica durante la infancia o cirrosis juvenil.

La presentación en adultos puede variar desde:

- **Hipertransaminasemia** crónica
- Manifestaciones clínicas de la **cirrosis**
- Hasta **hepatocarcinoma** (alta incidencia)
- Manifestaciones extrahepáticas: enfisema pulmonar y glomerulonefritis

Diagnóstico:

Debemos estudiarla en:

- Pacientes con hipertransaminasemia, marcadores inmunológicos, serología viral y pruebas metabólicas negativas
- Cirrosis criptogénica
- Cirrosis familiar o enfisema

Pedir:

- Proteinograma electroforético: reducción de fracción α globulinas
- Determinación cuantitativa de A1AT
- Fenotipificación de A1AT por electroforesis

Tratamiento

No existe un tratamiento aprobado para la enfermedad hepática asociada a déficit de alfa 1-Antitripsina.

El único tratamiento efectivo es el trasplante hepático.

Bibliografía:

1. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *Clinical Practice Guidelines. Journal of Hepatology* 2010 vol. 53 j 3–22
2. Tavill A. S. : *Diagnosis and Management of Hemochromatosis. AASLD guidelines. Hepatology* May 2001.
3. Pietrangelo A. Hemochromatosis An Endocrine Liver Disease. *Hepatology*, October 2007
4. Roberts E. A. and Schilsky M. L. *Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. AASLD practice guidelines. Hepatology*, June 2008.
5. Huster D., MD. Wilson disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24 (2010) 531–539.
6. Fairbanks K.D., Tavill A. S. Liver Disease in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: A Review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2136–2141.
7. Marciniak S. J., Lomas D. A. Alpha1-Antitrypsin Deficiency and Autophagy. *NEJM* 363;19, november 4, 2010.
8. Silverman E.K., Sandhaus R.A. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *NEJM* 360;26, june 25, 2009.
9. Bacon B. R., Britton R. S. Hemochromatosis. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Ninth Edition.* 2010.
10. Adams P. C. Hemochromatosis. *Yamada's Textbook of Gastroenterology 4th Ed (May 2003).*
11. Sokol R. J. Metabolic diseases of the liver. *Yamada's Textbook of Gastroenterology 4th Ed (May 2003).*
12. Crownover B., Covey C. Hereditary Hemochromatosis. *American Family Physician*, 2013 vol. 87 number 3.
13. Bruguera M. Enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(1):29-33
14. Shizukuda Y, Bolan CD, Nguyen TT, et al. Oxidative stress in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis. *Am J Hematol.* 2007;82(3):249-250.
15. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54(1):328-343

LESIÓN FOCAL HEPÁTICA

Autores: Gastón Pinedo Arcuri, Laura Garbi

Definición

La patología focal hepática constituye un grupo de lesiones frecuentes, la mayoría de ellas benignas, que suelen diagnosticarse de manera incidental.

En general son asintomáticas, y cuando aparecen síntomas, se relacionan con el tamaño de la lesión, ya sea porque producen efecto de masa (colestasis) o porque se complican con necrosis y hemorragia, pudiendo manifestarse como abdomen agudo.

La ecografía (US) abdominal es el método de elección para comenzar el estudio de la lesión focal hepática, aunque el gold standard para su diagnóstico es la resonancia magnética (RSM) con contraste endovenoso (EV) o la tomografía computada (TC) dinámica (fases sin y con contraste EV, en tiempos arterial, venoso y tardío). Generalmente los diferentes métodos son complementarios.

Para el diagnóstico diferencial es fundamental el contexto clínico del paciente y exámenes imagenológicos previos (en caso de tenerlos).

El objetivo es evitar estudios innecesarios y disminuir el número de procedimientos intervencionistas.

Las lesiones focales benignas son “lesiones que no se deben tocar”, gracias a que es posible establecer un diagnóstico preciso mediante estudios de imágenes, sin necesidad de recurrir a una biopsia o a otros métodos invasivos, exceptuado la sospecha de adenoma hepático por su potencial maligno y su tendencia a la hemorragia.

Las lesiones con características imagenológicas de malignidad requieren evaluación histopatológica.

Para caracterizar una lesión hepática en base a su comportamiento frente al contraste EV en función del tiempo, es importante saber que la glándula hepática tiene doble circulación: 20% del flujo está dado por la arteria hepática y 80% por la vena porta.

La irrigación de los tumores hipervasculares depende casi exclusivamente de la arteria hepática por lo que realzarán precozmente en fase arterial o temprana, a diferencia del hígado que no ha incrementado su densidad o intensidad de señal aún, facilitando así su detección.

Las metástasis hipovasculares se detectan en fase portal, cuando el hígado ya ha alcanzado su pico máximo de refuerzo, obteniéndose buen contraste entre éste y las lesiones hipodensas (TC) e hipointensas en T1 (RM).

Clasificación

Lo primero que debemos diferenciar es si la lesión hepática es sólida o quística y luego buscar signos imagenológicos que orienten hacia su posible naturaleza.

Lesiones Quísticas:

- **Benignas**
 - Quiste simple
 - Infeccioso (hidatidosis, absceso)
 - Neoplásico: cistoadenoma intrahepático de las vías biliares (infrecuente)
- **Malignas**
 - Cistoadenocarcinoma
 - Metástasis quísticas

Lesiones Sólidas

- **Benignas**
 - Hemangioma
 - Hiperplasia nodular focal
 - Adenoma
 - Otras lesiones infrecuentes: linfangioma, lipomas, angiomiolipoma y mielolipoma
- **Malignas**
 - Hepatocarcinoma (HCC)
 - Colangiocarcinoma (CCA)
 - Metástasis (hipervasculares-hipovasculares)

Lesiones pseudotumorales (porque por su aspecto pueden simular tumores):

- Pseudotumor inflamatorio
- Infecciones granulomatosas o micóticas
- Sarcoidosis
- Esteatosis hepática multifocal

Quiste simple

Es una formación con densidad hídrica, de origen congénito.

Pueden ser únicos o múltiples, generalmente menores a 10, aunque pueden ser más numerosos siendo en algunos casos mayores a 10 (poliquistosis hepática).

Son verdaderos porque tienen revestimiento epitelial que indica su origen ductal pero no tienen comunicación con los conductos biliares.

Son más frecuentes en mujeres de edad media (relación mujer: hombre= 5:1) y en el lóbulo hepático derecho. Generalmente son asintomáticos y se diagnostican como incidentomas.

• Imagenológicamente:

- US: Anecoicos, de paredes finas con refuerzo acústico posterior. Si presentan ecos internos o tabiques, sospechar complicación (hemorragia o infección)
- TC: Lesión hipodensa, con densidad hídrica y de pared fina que no capta contraste EV, casi imperceptible. La pared sólo se ve si contacta con otro quiste porque tiene igual densidad que el hígado
- RMN: hipointensa en T1, hiperintensa en T2. Sin realce con contraste EV

No se tratan, excepto ante una complicación

• Diagnósticos diferenciales de lesión quística hepática:

- Biliomas: colección encapsulada de bilis fuera del árbol biliar. Presenta una pared fina que capta contraste EV (por proceso adhesivo de epitelización), generalmente secundarios a trauma de vía biliar post-colecistectomía, post-coledocolitiasis, post-colecistitis aguda
- Pseudoquistes pancreáticos: antecedentes de pancreatitis
- Abscesos: presentan pared gruesa que realza tras la administración del contraste EV y suelen presentar burbujas aéreas o nivel hidroaéreo.
- Neoplasias: presentan pared más gruesa que el absceso que también realza con contraste EV, asociado a irregularidad del revestimiento interno parietal

Quiste hidatídico

Es una infección producida por el cestodo *Echinococcus granulosus*. En el 60% se presenta como quistes hepáticos múltiples.

Afecta a la glándula hepática en el 75% de los casos, 15% al pulmón y 10% a otros tejidos (psoas, cavidad peritoneal, etc.)

Para su diagnóstico se debe realizar laboratorio con pruebas serológicas, siendo la doble difusión S o ELISA la más utilizada, y ecografía.

• Complicaciones:

- Compresión o rotura a la vía biliar
- Rotura al peritoneo o pleura
- Diseminación a pulmón, corazón, cerebro y huesos

• Clasificación de Gharby (ecográfica):

Tipo I: quiste simple vital. Ia) menor de 3cm de diámetro o menor de 20cc

Ib) mayor de 3cm de diámetro o mayor de 20cc

Tipo II: quiste de cualquier tamaño con membrana de desplegada (signo de desvitalización)

Tipo III: quistes con endoquistes (vesículas hijas), tienen mayor posibilidad de complicarse

Tipo IV: quiste complicado (infectados o con hemorragia). Ecográficamente son densos, heterogéneos pudiendo presentar calcificaciones parietales.

Tipo V: quiste calcificado (implica la muerte del parásito)

• Tratamiento:

- Ia: seguimiento ecográfico
- Ib a III: albendazol, punción-aspiración-inyección-reaspiración (PAIR), cirugía (todos de forma escalonada)
- IV y V: seguimiento ecográfico o tomográfico

Absceso (piógeno, amebiano)

• **Piógeno:** es el más frecuente

• **Vías de infección:**

- 1- Biliar (más frecuente): por obstrucción, colangitis
- 2- Hematógena (endocarditis, ADVI)
- 3- Postquirúrgicos-postraumáticos

• **Gérmenes causales:**

- *E.coli-Klebsiella* (adultos)
- *Sthaphilococo* (niños), *Neumococo*

• **Imagenológicamente:**

- US: uni o multiloculados por tabiques, hipoeoicas y heterogéneos, que no presentan vascularización interna ante la evaluación Doppler color.
- TC: hipodenso y heterogéneo, con nivel hidroaéreo y pared gruesa que realza tras la administración del contraste EV (diagnóstico diferencial: quiste). Presentan edema periférico.

• **Amebiano:**

• **Imagenológicamente:**

- US: Formación unilocular con ecos internos homogéneos y uniformes, que presenta refuerzo posterior, sin vascularización interna ante la evaluación Doppler color
- TC: hipodenso, de ubicación periférica en el LHD, realce no significativo de la pared o signo del doble halo. Presentan edema periférico
Producido por el protozoo *Entamoeba histolytica*. Afecta predominantemente colon pero puede invadir hígado, pulmón y cerebro
La forma extraintestinal mas frecuente es la hepática
- RMN: generalmente ambos (piógeno y amebiano) son hipo T1, hiper T2 con edema perilesional, con realce periférico tras la administración del contraste EV, con restricción de la difusión
Tratamiento de ambos: drenaje con antibioticoterapia endovenosa

Cistoadenoma y Cistoadenocarcinoma

Tumor quístico multiloculado formada por células mucosecretantes del árbol biliar.

La localización más frecuente es en el LHD (55% de los casos).

El cistoadenocarcinoma es la transformación maligna del cistoadenoma, lo que se produce en aproximadamente el 15% de los casos y suele presentarse en mujeres de mediana edad.

Existe una variante del cistoadenoma que es el micro quístico, que se asemeja al adenoma microquístico seroso del páncreas en la anatomía patológica y en estudios por imágenes.

• **Imagenológicamente:**

- US: formación anecoica bien definida, multicavitada, con tabiques y engrosamientos parietales irregulares. Puede presentar ecos internos o niveles de liquido (hemorragia). Ante la evaluación Doppler color pueden presentar flujo sus paredes y tabiques. Dicha formación puede presentar desplazamiento de los vasos hepáticos.
- TC: lesión hipodensa (densidad hídrica), uni o multicavitado, con septos.
Paredes engrosadas y/o irregulares con o sin calcificaciones.
La diferenciación entre ambos suele ser difícil, por lo que se recomienda su tratamiento quirúrgico, aunque por imágenes la presencia de septos finos y regulares, sin nódulos murales hacen sospechar un cistoadenoma a diferencia de la existencia de septos irregulares o engrosados con nódulos no haría sospechar un adenocarcinoma.
- RMN: es variable en función del contenido líquido del quiste.
Si es mucoso será hiperintenso en T1 e hipointenso en T2, y si es seroso presentará menor señal en T1 y mayor señal en T2. Los septos estarán bien delimitados en T2.
En TC como en RMN la administración del contraste EV realzará la cápsula y los septos.

Hemangioma

Tumor hepático benigno más frecuente (4-20%), con predominio en mujeres. El 50-70% son asintomáticos, cursan sin alteración del hepatograma. Los hemangiomas gigantes son sintomáticos en más del 50%, y se presentan como lesiones heterogéneas con áreas de fibrosis y necrosis.

- **Clasificación:**

- Típico o tipo 2: e/2-10cm
- Pequeños o tipo 1 (capilares): <2cm
- Gigantes o tipo 3: > 10cm (fibrosis central)
- Atípico: presenta realce en fase venosa llenado centrífugo

- **Imagenológicamente:**

- US: ecogénicos, bien definidos, pudiendo tener refuerzo acústico
- TC:
 - Sin contraste EV: hipodensos
 - Con contraste EV:
 - Fase arterial (FA): realce globular-nodular periférico y discontinuo
 - Fase venosa (FV): llenado centrípeto (de afuera hacia adentro) hasta un relleno uniforme en fase venosa tardía (por tener lenta circulación)
 - Fase tardía (FT) (20-30 segundos): lento lavado (importante diferencia con las metástasis hipervasculares)

Pequeños: lleno uniforme

Gigantes: llenado centrípeto incompleto x cicatriz central (por trombosis)

- RMN:
 - T1: hipointenso
 - T2: hiperintenso
 - Con contraste, igual que la TC

Diagnóstico diferencial: metástasis hipervasculares

Se recomienda conducta expectante.

Hiperplasia nodular focal

2º tumor en frecuencia en frecuencia, asintomáticas en su gran mayoría, en general cursan sin alteración del hepatograma.

Es una lesión única <5cm (80-90%)

- **Histología:** conjunto de hepatocitos hiperplásicos, conductos biliares-vasos y células de Kupffer, representa una respuesta hiperplásica a una malformación vascular, con aumento del flujo vascular, ausencia de cápsula, contiene cicatriz central y tabiques que se irradian desde la cicatriz.

- **Imagenológicamente:**

- US: la mayoría isoecoicos y homogéneos, presentan cicatriz central hipoeoica (flujo característico con Doppler color: patrón en rueda de carro; arteria nutricia central con vasos pequeños irradiados periféricamente)
- TC:
 - Sin contraste: hipo-isodenso
 - Con contraste:
 - FA: realce homogéneo intenso e inmediato, cicatriz hipodensa con realce tardío de la misma (>10 segundos)
 - FV: disminuye densidad (lavado rápido)
 - FT: isodenso con realce de la cicatriz (toda cicatriz tarda en captar por la baja vascularización)
- RM: isointenso en T1 y T2, con cicatriz hiperintensa en T2. El comportamiento con el contraste EV es el mismo que con TC.

Diagnóstico diferencial: carcinoma fibrolamelar (cicatriz hipointensa en T2 y no realza tardío)

• **Agentes de contraste hepatobiliar específicos:**

- Óxido de hierro superparamagnético (ferumóxido) en T2 que es captado por las células de Kupffer: importante pérdida de señal (negro) en la HNF, mucho más que el hígado y que otras lesiones focales: mts, adenoma, CHC
- Gadobenoato dimeglumina (Gd-BOPTA): el de mayor utilidad.
Captación intensa y homogénea de la HNF, persistencia en fase tardía, de hasta varias horas. Es lo más específico.
Esto es debido a los hepatocitos funcionales y conductos biliares malformados.
El adenoma se comporta con ausencia de captación
Se recomienda conducta expectante con controles periódicos.

Adenoma

Más frecuente en mujeres jóvenes, asociado a los anticonceptivos orales. En los hombres se asocia a la utilización de anabólicos.

También se encuentran relacionados con la hipergalactosemia.

El tamaño puede variar entre 1-15 cm. Están bien delimitados con pseudocápsula, formada por parénquima hepático normal comprimido.

Están formados sólo por hepatocitos, pudiendo contener grasa, sangre o necrosis.

Generalmente son asintomáticos, pero presentan un mayor riesgo de hemorragia (entre un 20-40%, y generalmente los mayores de 5cm) y de malignizar, por lo que se sugiere extirparlos.

Cuando existen más de 10 focos se habla de adenomatosis hepática.

Imagenológicamente no existe un patrón característico ya que puede variar la concentración de lípidos en su interior o por la presencia de necrosis o hemorragia.

- US: heterogéneos, iso-hipo-hiperecogénicos
- TC sin contraste: hipodenso (por la presencia de grasa)
Si sangran son espontáneamente hiperdensos.
- RMN:
 - T1: heterogéneo: hiperintensidad por sangre o grasa; e hipointensidades necrosis, calcificación o hemorragia antigua)
 - T2: heterogéneo.
- TC-RMN con contraste: realce heterogéneo (FA: realce precoz "CENTRIFUGO") con lavado rápido.

	Hemangioma	HNF	Adenoma
US	Hiperecoico(típico)	Isoecoicos con Cicatriz hipo central Doppler: patrón en rueda de carro	Adenoma Variable, heterogéneo
RMN sin Contraste	T1: hipointenso T2: hiperintenso	T1-T2: iso T2: Cicatriz hiperintensa	Variable según presenten necrosis o hemorragia
RM(T1)-TC Trifásica	Realce periférico(globular- nodular-discontinuo) con progresión centrípeta	Cicatriz hipointensa/densa	FA: realce precoz centrífugo con lavado rápido
Fase Arterial (FA)			
Fase venosa (FV)	Se completa el llenado centripeto	Disminuye de densidad (lavado rápido)	FV-FT: isodenso/intenso No tiene un patrón característico ya que puede presentar hemorragias o necrosis
Fase tardía (FT)	Hiperdenso/intenso (lento lavado)	Isodenso con realce de la cicatriz	

Hepatocarcinoma (HCC)

Es la neoplasia primaria hepática maligna más frecuente (80-90%), el 90% asienta en hígados cirróticos.

• Factores de riesgo:

- cirrosis alcohólica
- VHB, VHC
- sustancia carcinogénicas (aflatoxina, anabólicos, thorotrast)
- defectos congénitos del metabolismo hepático (hemocromatosis, déficit de alfa 1 antitripsina)

Screening en pacientes con factores de riesgo debe realizarse con ecografía abdominal cada 6 meses para detectar lesiones. Se debe intensificar la búsqueda cuando el nivel de α feto-proteína (AFP) sérica es $>20\text{ng/ml}$, realizándose TC o RMN con contraste EV trifásico. La presencia de valores de AFP $>400\text{ng/ml}$ es altamente sospechoso de HCC.

- **Imagenológicamente:** el mejor indicio diagnóstico en un estudio de imagen es la presencia de una masa heterogénea hipervascular con lavado rápido de la sustancia de contraste e invasión de la vena porta.

◦ US:

Los menores de 3cm pueden ser hiper, hipo o isoecoicos.

Los mayores de 3 cm suelen ser hipoeecoicos y heterogéneos por la presencia de necrosis, hemorragia o cambio de grasa. El HCC suele presentar pseudocápsula (hepatocitos comprimidos por el crecimiento tumoral, con colagenización de las fibras de reticulina) expresado por halo hipoeecoico que realza progresivamente tras el contraste EV en fases tardías.

También puede evidenciarse trombo tumoral, que puede invadir ramas venosas portales, venas supra hepáticas y la VCI. A diferencia del trombo blando (hallazgo frecuente en el árbol portal de pacientes cirróticos), suele expandir el calibre del vaso y demuestra impregnación similar a la del tumor primario, incluso con grandes vasos de neo formación en su interior. Realizar esta diferenciación es muy importante porque la presencia de un trombo tumoral indica poca supervivencia y quedan excluidos de tratamientos

radicales (cirugía) o paliativos de alto costo (quimioembolización, sesiones múltiples de ablación por radiofrecuencia).

◦ TC:

- Sin contraste EV son hipodensos respecto al hígado
- Con contraste EV realce en fase arterial con lavado rápido, haciéndose isodenso con la glándula hepática en fase venosa portal e hipodenso en fase tardía.

◦ RM:

- Hipointensos en T1, excepto la presencia de grasa o hemorragia que presentan señal alta.
- Hiperintensos en T2 respecto al hígado (nódulos de regeneración son hipointensos en T2).
- Oxido de hierro superparamagnético (SPIO): CHC presenta mayor señal que el hígado circundante, porque la glándula normal al captar mas SPIO pierde señal.

Secuencia T1 con contraste (gadolinio): realce precoz (hipervascular), con lavado en fases venosa portal y tardía. La pseudocapsula demuestra hiposeñal en T1 y T2, con refuerzo dominante en fases tardías postcontraste.

El trombo tumoral expande el lumen vascular, muestra una señal similar a la de la lesión primaria y se impregna poscontraste, en ocasiones con vasos de neoformación en su interior; a diferencia del trombo blando que es avascular y permanece hipointenso en la serie con contraste.

Metástasis

Tumor maligno más frecuente del hígado. Para su detección y caracterización, en TC y RMN se utiliza el protocolo trifásico (fase arterial, fase venosa portal y fase tardía).

Existen dos tipos en cuanto a su comportamiento frente a las distintas fases con cte EV en:

- Hipovascularizadas (detectadas en fase venosa portal luego del realce del parénquima hepático, son las más frecuentes): colon, estómago, próstata, pulmón, tumor de células transicionales.
- Hipervascularizadas (detectados en fase arterial): tiroides, tumores carcinoides, islotes pancreáticos, hipernefoma, coriocarcinoma, melanoma, mama, sarcomas, feocromocitoma

• Imagenológicamente:

La presentación de la lesión focal de origen secundario más frecuente por ecografía suele ser hipoeoica en relación al parénquima hepático.

• Otras formas de presentación menos frecuente por ecografía son:

- Lesión hiperecogénica: de origen tracto gastrointestinal, tumores vasculares.
- Patrón en diana u "ojo" de buey: zona hipoeoica inespecífica con centro ecogénico, por ejemplo en carcinoma broncogénico.
- Metástasis quísticas: tumores productores de mucina (cistoadenocarcinoma ovárico y pancreático, mucinoso de colon), mts necróticas.
- Con calcio: productores de mucina (colon, ovario).
- Afección difusa de la glándula hepática: mama, pulmón, melanoma.

Colangiocarcinoma

Solamente diremos que es el segundo tumor primario maligno del hígado mas común, luego del hepatocarcinoma. Deriva de los conductos biliares intra y extrahepaticos, clasificándose según la anatomo-radiología en:

- Intrahepáticos
 - periférico
 - central o hilar (Tumor de Klatskin)
- Extrahepáticos

Son factores de riesgo aquellos que alteran el epitelio ductal biliar:

- Colangitis esclerosante primaria
- Quiste de colédoco
- Infestación parasitaria de la via biliar
- Litiasis intrahepática crónica

• Imagenológicamente:

- US: masa de ecorresponsta variable(hipoeoica o isoecoica, homogénea o heterogénea) que puede estar delimitada por halo hipoeoico periférico, asociada a dilatación de la via biliar proximal, con amputación de la misma a nivel tumoral.
Son hipovascularizados ante la evaluacion Doppler color, importante diferencia ultrasonográfica con el carcinoma hepatocelular.
- TC: Masa irregular e hipodensa, asociada a dilatación focal de la via biliar.
Puede presentar nódulos satélites, calcificaciones, invasión portal y adenomegalias asociadas a nivel del hilio hepático.
- RMN: Masa no encapsulada hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, con hipointensidad central en T2 por la presencia de fibrosis.
Dilatación de la via biliar. Compresión e invasión portal.
La ColangiopancreatoRMN es de elección porque revela el sitio y muestra la extensión del crecimiento del tumor. Además muestra la ubicación de la obstrucción y la dilatación de la vía biliar.
- RMN y TC con contraste EV: lesión hipovascular con realce anular periférico (capsular) en FA y FP precoz, con relleno concéntrico progresivo y parcheado en fases más tardías.
En fases tardías realza la fibrosis desmoplástica central.

	HCC	Matástasis	Colangiocarcinoma
US	Heterogéneo, halo hipoeoico, trombosis portal	Hipoecogénico	Amputación y dilatación de la vía biliar.
RM sin contraste	T1: hipointensa T2: hiperintensa	T1: hipointensa T2: hiperintensa	T1: iso o hipointenso T2: hiperintenso Periférica (tumor viable), hipointensidad central(fibrosis)
RM(T1)-TC Trifásica Fase Arterial (FA) Fase venosa (FV) Fase tardía (FT)	FA: realce rápido (Hipervascular) FV: lavado rápido FT: hipointenso/dens	Hipovasculares: Hipodensas/intensas en FA. Realce en anillo. Hipervasculares: Realce en FA, con rápido lavado. Hipodensa/intensa en FV	FA: realce periférico FV: realce concéntrico, heterogéneo FT: realce de la Fibrosis desmoplástica central

Bibliografía

1. Michael P. Federle, R. Brooke Jeffrey, et al. Diagnóstico por Imagen. 2da Edición, Amirys 2011; III(1):122-173
2. Miguel E. Stopen, Ricardo García Mónico. Avances en diagnóstico por imágenes. Hígado. CIR: Colegio Interamericano de Radiología 2009; 1: 89-126
3. Coenegrachts K. Magnetic resonance imaging of the liver: new imaging strategies for evaluating focal liver lesions. World J Radiol 2009; 1(1): 72-85
4. Heiken JP. Distinguishing benign from malignant liver tumors. Cancer Imaging 2007; 7:1-14
5. Stephen R. Wilson, et al. Rumack: Diagnóstico por ecografía. Tercera edición. Vol I (cap. 4): 77-146
6. Shahid M. Hussain, et al. Focal Nodular Hyperplasia: Findings at State-of-the-Art MR Imaging, US, CT, and Pathologic Analysis. RadioGraphics 2004; 24:3-19
7. Peter N. Burns, Stephanie R. Wilson. Focal Liver Masses: Enhancement Patterns on Contrast-enhanced Images—Concordance of US Scans with CT Scans and MR Images. Radiology 2007; vol 242(1): 162-174
8. Christina Heilmair, et al. Focal Liver Lesions: Detection and Characterization at Double-Contrast Liver MR Imaging with Ferucarbotran and Gadobutrol versus Single-Contrast Liver MR Imaging Radiology 2009; 253(3):724-733
9. Koenraad J. Mortele, Pablo R. Ros. Cystic Focal Liver Lesions in the Adult: Differential CT and MR Imaging Features. RadioGraphics 2001; 21:895-910
10. Myeong-Jin Kim, Joo Hee Kim, Jin Young Choi, et al. Optimal TE for SPIO-Enhanced Gradient-Recalled Echo MRI for the Detection of Focal Hepatic Lesions. AJR: september 2006; 187:W255-W266
11. Kimberly J. Burkholz and Alvin C. Silva. AJR Teaching File: Hypervascular Metastasis or Hepatic Hemangioma?. AJR: June 2008; 190:S53-S56
12. Behroze Vachha, et al. Cystic Lesions of the Liver. AJR: 2011; 196:W355-W366
13. Faisal Khosla, et al. Hypervascular Liver Lesions on MRI. AJR: august 2011; 197:W204-W220
14. Andrea J. Ruppert-Kohlmayer, et al. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma of the Liver: Differentiation with Multiphasic Helical CT. AJR: june 2001; 176:1493-1498

HEPATOCARCINOMA

Autores: Villarroel Mariano, Ligorria Regina

Epidemiología

- El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor maligno primario del hígado más común (80% de los cánceres primarios de hígado)
- Representa la 4ta causa de muerte por cáncer en el mundo
- Es el 5º tumor sólido más frecuente en hombres y el 8º en mujeres, con una relación hombre/mujer 3:1
- Su incidencia es muy variable, dependiendo de la prevalencia de los principales factores etiológicos en cada región
- Las incidencias más altas (48 a 100 casos cada 100,000 habitantes) son halladas en países asiáticos, como China, Mongolia y Corea (probablemente por mayor prevalencia de etiologías virales HBV y HCV)
- En Japón se ha reportado que la incidencia ha descendido en los últimos años, probablemente secundario a la edad avanzada de los pacientes portadores de virus C
- De manera contraria, en países occidentales, en especial Estados Unidos, su incidencia continúa aumentando

Factores de riesgo

- El 90% de los HCC se desarrollan sobre un hígado cirrótico
- La infección crónica por virus C es la causa más frecuente de cirrosis en Latinoamérica
- En Argentina, un estudio retrospectivo sobre 587 pacientes con HCC mostró que las causas más frecuentes de cirrosis en esos pacientes, fue alcoholismo crónico o infección por virus C (presentes en el 66% de los casos)
- La infección crónica por virus B acarrea riesgo inherente de HCC, incluso sin cirrosis

Principales factores de riesgo

VIRUS	• HBV crónica • HCV crónica
FACTORES AMBIENTALES/ TOXINAS	• Aflatoxinas • Alcohol • Tabaco • Pesticidas • Anticonceptivos
DESÓRDENES METABÓLICOS	• Diabetes/insulinorresistencia • Hígado graso no alcohólico • Hemocromatosis • Déficit de alfa-1 antitripsina • Tirosinemia hereditaria tipo I • Citrulinemia • Porfiria cutánea tarda • Enfermedad de Wilson
DESÓRDENES AUTOINMUNES	• Cirrosis Biliar Primaria (CBP) • Hepatitis autoinmune

Riesgo alto

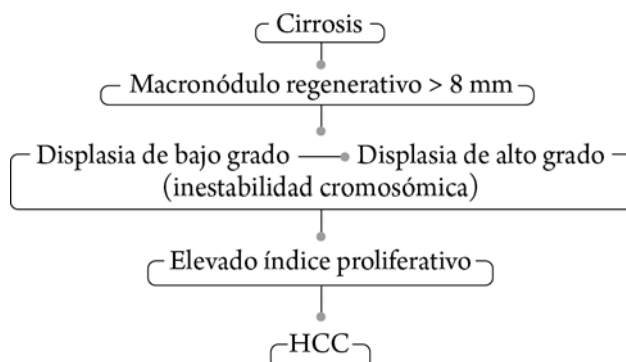
- Infección crónica por HBV
- Coinfección HBV y VIH
- Cirrosis por HCV
- Exposición dietética a aflatoxina B1

Riesgo Intermedio

- Cirrosis alcohólica
- Cirrosis criptogénica
- Enfermedades metabólicas

Riesgo bajo

- Enfermedades autoinmunes
- Enfermedades colestásicas

Historia natural del HCC

A partir de los 2 cm existe posibilidad de invasión portal y desarrollo de metástasis por la misma vía.

Es un tumor de crecimiento lento pero puede variar significativamente; presenta un tiempo medio de duplicación tumoral de 102 a 204 días. Puede tener largos períodos sin crecimiento, alternando con períodos de crecimiento exponencial.

Características clínicas y de laboratorio

- En estadios iniciales puede ser asintomático en hasta un 40% de los casos.
- En estadios avanzados puede presentar alguno de los siguientes signos y síntomas:
 - Dolor en hipocondrio derecho
 - Pérdida de peso
 - Anorexia, astenia
 - Hepatomegalia
 - Encefalopatía
 - Ictericia
 - Ascitis
 - Esplenomegalia
 - Soplo vascular
 - Fiebre
 - Abdomen agudo por ruptura del tumor, con sangrado intraabdominal
 - Síndrome paraneoplásico: hipercalcemia, hipoglucemia, tirotoxicosis, síndrome carcinoide, osteoartropatía hipertrófica, neuropatía, polimiositis, tromboflebitis migrans
- Laboratorio
 - Alteraciones del hepatograma
 - Anemia
 - Policitemia (eritrocitosis), por síntesis de eritropoyetina por hepatocitos malignos
 - Puede haber hipercolesterolemia, por aumento de la síntesis de novo de colesterol por los hepatocitos malignos

Diagnóstico

Radiología

1. Ecografía

- Límite de resolución, lesión nodular de aprox. 2 cm
- Lesiones tempranas hipoeogénicas, lesiones avanzadas hipereogénicas o heterogéneas
- Limitaciones: prueba no estandarizada, operador dependiente, la obesidad puede limitar la sensibilidad diagnóstica
Las lesiones localizadas debajo del hemidiafragma derecho pueden no ser detectadas

2. Tomografía (TC) trifásica

- Límite de resolución aprox. 1.8 cm
- El HCC tiene un patrón típico de comportamiento: realce de la lesión en fase arterial, con pérdida del realce en la región central de la lesión durante la fase venosa portal ("washout") y realce capsular en fase venosa y/o tardía
- Si la lesión es > 2 cm, el comportamiento vascular es 100% específico para HCC
- Si la lesión mide 1-2 cm, se recomienda realizar una segunda imagen dinámica (RM o ecografía contrastada)

3. Resonancia magnética (RM) con contraste endovenoso

- Límite de resolución aprox. 1.5 cm
- Mismo comportamiento vascular que en TC

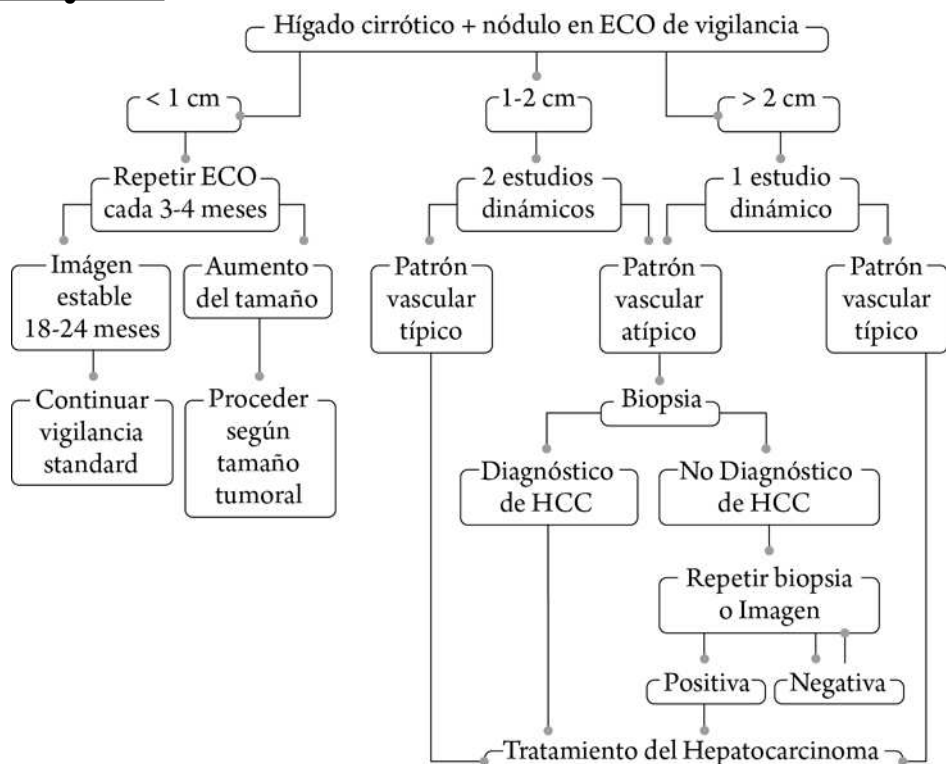
Alfa-Feto Proteína (AFP)

Tiene un alto valor predictivo positivo: si está elevada se debe sospechar HCC. Un valor > 200 UI/ml en un hígado cirrótico con lesión focal, se considera diagnóstico de HCC; valores mayores a 400 UI/ml son altamente sugestivos y obligan la búsqueda de una lesión focal. Valores mayores a 1,000 UI/ml son altamente sugestivos de compromiso extrahepático.

La AFP puede aumentarse en pacientes cirróticos sin que necesariamente presenten HCC, al igual que en hepatitis viral aguda. Otros falsos positivos pueden encontrarse en tumores del endodermo, tumores de células germinales y en el embarazo. Por otro lado, hasta un 30% de los HCC no son productores de AFP.

Rol de la biopsia hepática

- Método invasivo limitado a lesiones pequeñas, no características
- La punción biopsia hepática (PBH) hecha bajo guía ecográfica tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 91% y cuando la misma se realiza guiada por TC los valores ascienden a 92% y 98% respectivamente
- Desventajas: una PBH negativa no descarta por completo una enfermedad maligna; por lo tanto, un nódulo debe ser vigilado cada 3 a 6 meses hasta que desaparezca, aumente o presente un patrón típico. Si la lesión aumenta de tamaño, pero no tiene patrón típico se recomienda repetir la sistemática de estudio
- Morbilidad 0.22%
- Mortalidad 0.018 a 0.096%
- Posibilidad de siembra 0.003 a 0.009%

Algoritmo Diagnóstico**Screening (según AASLD)**

Grupos de alto riesgo, en quienes se recomienda el screening:

Grupo de alto riesgo	Factores que incrementan riesgo
Portadores de HBV	Africanos > 20 años
	Hombres asiáticos > 40 años
	Mujeres asiáticas > 50 años
	Historia familiar de HCC
	Cirróticos
	DNA viral alto e injuria hepática aguda
Pacientes cirróticos	Cirrosis por alcohol
	Hemocromatosis
	Infección crónica por virus B
	Infección crónica por virus C
	Cirrosis Biliar Primaria

Pacientes en riesgo en quienes las recomendaciones para la realización de screening no están establecidas:

- Hígado graso no alcohólico
- Déficit de alfa-1 antitripsina
- Hepatitis autoinmune

El screening de HCC debe realizarse con ecografía a un intervalo de cada 6 meses. Actualmente, las últimas publicaciones recomiendan el uso de la AFP sólo si la ecografía no se encuentra disponible.

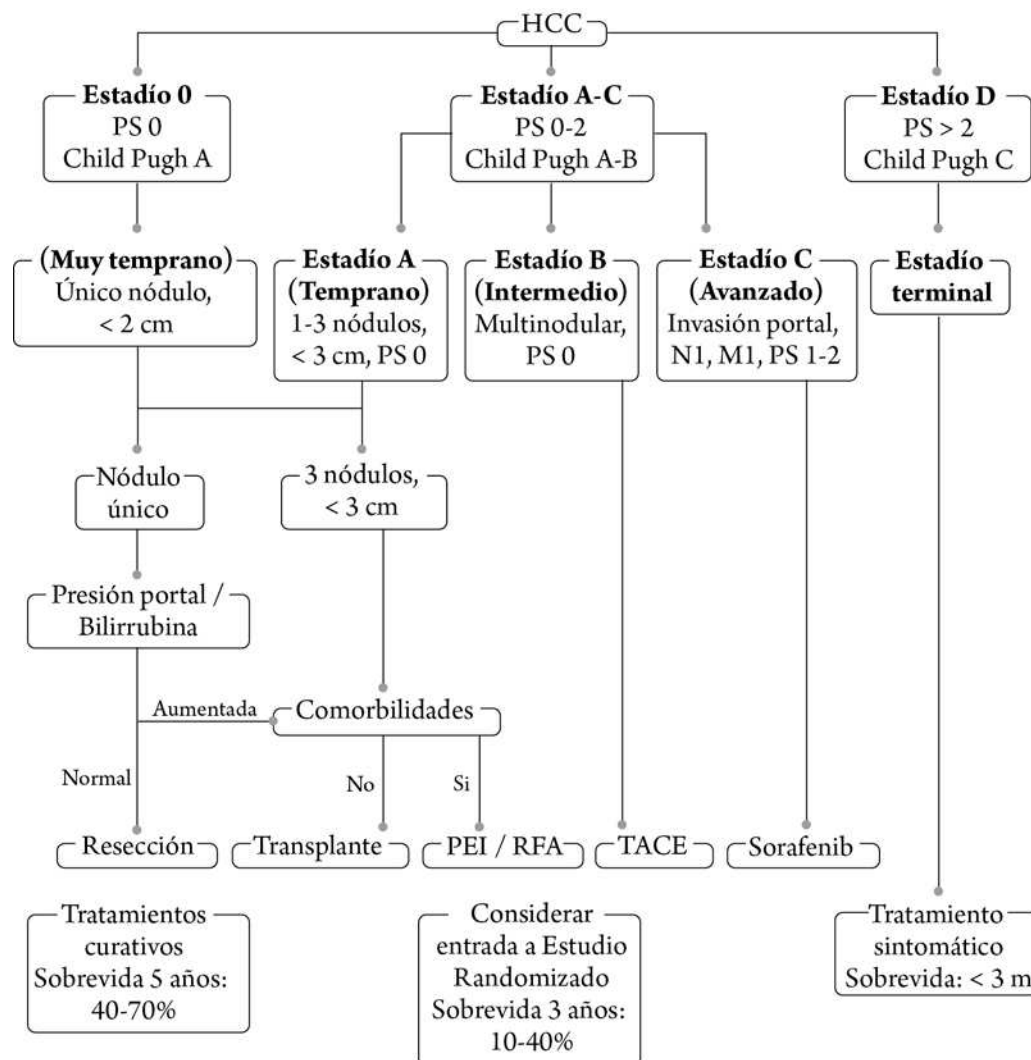
Existen 2 situaciones en las cuales el screening se recomienda cada 3 meses:

- Cirróticos que presenten coinfección HBV + VIH ó HCV + VIH
- Portadores crónicos HBV con coinfección VIH

Recordar que todo nódulo en un paciente cirrótico debe considerarse HCC, hasta que se demuestre lo contrario.

Tratamiento

Algoritmo (Barcelona Clinic Liver Cancer)



Resección quirúrgica

- La resección focal hepática es el tratamiento de elección para los HCC en los pacientes no cirróticos, debido a que el hígado residual puede cumplir bien su función de reserva hepática, alcanzando tasas de sobrevida de 40% a los 10 años
- Pacientes con HCC y cirrosis pueden no ser candidatos a cirugía debido al riesgo de descompensación hepática post-quirúrgica
- Históricamente, los candidatos se seleccionaban según el Child; sin embargo, se vio que una concentración de bilirrubina normal y la ausencia de HTP son los mejores predictores de buenos resultados a corto y largo plazo. En términos generales, se puede considerar de un paciente Child A, sin HTP y con MELD de 9 puntos, es un buen candidato
- Debe asegurarse para el paciente una reserva hepática funcional de aproximadamente 40%
- En un 15% de los pacientes no se logra la resección completa de la carga tumoral
- Presenta alta tasa de recurrencia, alrededor de 50%

Transplante hepático

- Es la principal opción terapéutica del HCC ya que simultáneamente remueve el tumor y la cirrosis subyacente, condición preneoplásica per se, al igual que el órgano disfuncional
- Para definir los candidatos actualmente se usan los Criterios de Milán (un nódulo < de 5 cm ó hasta 3 nódulos,

- cada uno < de 3 cm de diámetro). La tasa de supervivencia reportadas son mayores del 70% a 5 años y de recurrencia < del 15%
- La Universidad de California en San Francisco ha propuesto criterios extendidos: 1 nódulo único < ó = a 6.5 cm ó hasta 3 nódulos, ninguno > a 4.5 cm y con un diámetro tumoral total < de 8 cm
- En nuestro país, los pacientes con HCC que ingresan en lista de espera lo hacen con un MELD suplementario de 22. Cada 3 meses que permanecen en lista se les otorga un punto más, con el objetivo de que el trasplante se produzca más rápido
- En el 2012 en Argentina, más de la mitad de los pacientes trasplantados, lo hicieron por HCC
- ¿Qué hacer cuando los tumores exceden los criterios de Milán o de San Francisco?
 - **Downstaging:** consiste en realizar terapia dirigida al HCC, con el objetivo de disminuir el tamaño en un 50% o el número de lesiones y luego volver a evaluarlos para poder incluirlos en la lista de trasplante. Las técnicas que se usan para esto son: quimioembolización, ablación por radiofrecuencia, inyección percutánea de etanol.
- ¿Qué opción hay en caso de que no aparezca un órgano?
 - **Trasplante hepático con donante vivo:** procedimiento solamente indicado a pacientes que tienen opción de trasplante con donante cadavérico pero que no reciben puntaje de excepción.

Ablación percutánea

- Terapia mínimamente invasiva, indicada cuando el paciente no es candidato a trasplante o resección, ya sea por su preferencia, porque el número y localización de las lesiones no lo permite o por disfunción hepática severa – Child B-C
- Pueden ser curativos en tumores pequeños
- La inyección percutánea de etanol (PEI) es segura y efectiva para tumores de 2-3 cm. Requiere varias sesiones.
- La ablación por radiofrecuencia (RAF) ha reemplazado a la PEI por ser más efectiva en tumores de hasta 5 cm
- Estas técnicas se utilizan para tratamiento de Downstaging en pacientes que se escapan a los criterios de trasplante. También se utilizan para mantener el tamaño de la lesión en pacientes ya enlistados, en especial si el tiempo de espera excede los 6 meses
- Alta tasa de recurrencia

Quimioembolización transarterial

- Puede ofrecer beneficios como método paliativo o de Downstaging en pacientes con estadio intermedio, con una tasa de supervivencia a 5 años de 50%
- Indicada en aquellos pacientes que no han desarrollado diseminación extrahepática
- Paciente debe conservar buena función hepática, Child A-B
- Contraindicado en presencia de trombosis portal

Terapia farmacológica (Sorafenib)

- Único agente que ha mostrado mejoría en la calidad de vida y supervivencia global en pacientes terminales
- El estudio más grande realizado fue un protocolo aleatorizado sobre 602 pacientes, en donde se observó una media global de supervivencia en los pacientes tratados con Sorafenib de 10.7 meses, comparada con 7.9 meses en los pacientes que recibieron placebo
- Es un inhibidor multikinasa, actúa bloqueando una vía de señales del ciclo celular e impidiendo tanto la proliferación de células tumorales como la formación de vasos sanguíneos que alimentan al tumor; por lo tanto, se demora la progresión del tumor y, en consecuencia, mejora la supervivencia

Bibliografía

1. Di Bisceglie A, Befeler A. Tumors and Cysts of the Liver. Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9 edition. Saunders. 2010. Chapter 94; 1569-1590.
2. El-Serag, HB, Marrero JA, Rudolph L., et al. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2008;134:1752-1763.
3. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. AASLD Practice Guidelines. Hepatology. Vol 53, No 3; 2011.
4. Llovet J.M., Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. Journal of Hepatology 2008; 48 S20-S37.
5. Morris Sherman. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors, and Screening. Seminars in liver disease 2005; volume 25, number 2.
6. Eduardo Fassio y col. Etiología del carcinoma hepatocelular en Argentina. Resultados de un estudio multicéntrico retrospectivo. Acta Gastroenterológica Latinoamericana – Vol 39, N° 1, Marzo 2009.
7. Gomma AI, Khan SA, Toledano MB, et al. Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J. Gastroenterol. 14 (27), 4300-4308 (2008)
8. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 352, 1907-1917 (2003)
9. Bolondi L, Cheng AI, Di Bisceglie AM. Handbook of hepatocellular carcinoma. Published by Evolving Medicine Ltd. 2009

HIGADO Y EMBARAZO

Autor: Martín Sciarretta

Introducción

El espectro de alteraciones hepáticas durante el embarazo abarca desde cambios fisiológicos productos del mismo, hasta serios trastornos sistémicos que comprometen tanto la vida materna con fetal. El 3% de los embarazos se ven afectados por hepatopatías, las cuales se pueden clasificar en:

- 1. Enfermedades hepáticas relacionadas al embarazo:** Hiperemesis gravídica, Colestasis intrahepática del embarazo, Pre-eclampsia/eclampsia, síndrome HELLP, Hígado graso agudo del embarazo
- 2. Enfermedades hepáticas intercurrentes durante el embarazo (agudas):** HAV, HBV, HEV, CMV, EBV, HSV-1, patología biliar, Budd-Chiari, hepatotoxicidad por drogas
- 3. Enfermedades hepáticas crónicas preexistentes:** HBV, HCV, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson

El hígado en el embarazo normal

Al examen físico se pueden observar telangiectasias y eritema palmar que desaparecen luego del embarazo. Hemodinámicamente, se produce aumento del volumen sanguíneo generando hemodilución y caída del hematocrito, así como caída de la tensión arterial y resistencia periférica. Estos hallazgos imitan una **hepatopatía crónica descompensada**. En las pruebas de laboratorio se puede observar:

Prueba	Rango normal
Bilirrubina	Sin cambios
Transaminasas	Sin cambios
Tiempo de protrombina	Sin cambios
FAL	Aumentada 2-4 veces
GGT	Disminuida en la última etapa
Globulinas	α y β aumentadas
α -fetoproteína	Aumentada (gemelar)
Ceruloplasmina	Aumentada
Colesterol	Aumentado 2 veces
Triglicéridos	Aumentados
Globulinas	Disminuidas las gamma-globulinas
Hemoglobina	Disminuida en la última etapa

Enfermedades hepáticas relacionadas al embarazo

Se describen en orden de frecuencia con la que suelen aparecer en el transcurso del embarazo.

Hiperemesis gravídica

Las náuseas y los vómitos son frecuentes en las etapas tempranas del embarazo (50%).

Se define por la presencia de:

- Náuseas y vómitos intratables que generan trastornos hidroelectrolíticos
- Deshidratación
- Pérdida de más del 5% del peso corporal, con necesidad de hidratación endovenosa

Afecta al 0,5-1,5% de los embarazos. Es más frecuente en el primer embarazo.

Suele presentarse entre la semana 4 y 10 de gestación. Como regla, resuelve al llegar a la semana 18 independientemente del tratamiento. Si persiste considerar VEDA para excluir obstrucción mecánica.

Hasta en un 60% presentan hipertiroidismo transitorio.

Hepatograma

- Hipertransaminasemia (hasta 20 veces el VN)
- Ictericia (rara vez)

Tratamiento

- Reposición hidroelectrolítica endovenosa. Las soluciones con dextrosa deben ser suplementadas con tiamina para evitar el desarrollo de encefalopatía de Wernicke. El apetito es una buena señal para iniciar la ingesta oral y tan pronto como el paciente la tolere, el tratamiento parenteral debe ser suspendido
- Antieméticos: pueden utilizarse antihistamínicos (**difenhidramina**, prometazina) o antagonistas dopaminérgicos (**metoclopramida**), ambos de primera línea, incluso en combinación. Otra alternativa es el ondansetrón.
- Reposición de vitaminas: piridoxina (náuseas), tiamina, vitamina K.

Colestasis intrahepática del embarazo

Enfermedad colestásica propia del embarazo que afecta 1/1.000-10.000 embarazos. Es una entidad infrecuente a excepción de los países escandinavos y Sudamérica (Bolivia y Chile). Se asocia a edad materna avanzada, múltiples y antecedentes de colestasis previa con el uso de anticonceptivos. Típicamente se presenta en el **2do y 3er trimestre** y resuelve dentro de las 48 hs posterior al parto.

La fisiopatología es desconocida, se incluyen factores genéticos, ambientales (ingesta de selenio) y hormonales (estrógenos) que llevan al impedimento de la secreción de ácidos biliares con acumulación y elevación de los niveles en sangre materna y el feto. Estos generan alteración en la contractilidad miométrica y vasoconstricción a nivel de los vasos placentarios, y contribuirían al parto pretérmino (principal complicación de la colestasis) y sufrimiento fetal.

Las manifestaciones clínicas son:

- **Prurito**: es el síntoma clásico. Suele comenzar en las palmas y plantas y puede generalizarse. Puede ser severo y en general empeora por la noche
- Ictericia: está presente en el 10-25% de los casos

Hepatograma

- Hipertransaminasemia leve (doble). Puede llegar a niveles muy elevados (descartar hepatitis aguda)
- GGT normal o levemente aumentada. Su incremento sugiere otra entidad
- Bilirrubina menor a 5mg/dl

El marcador más sensible y específico de colestasis del embarazo es el incremento de los **ácidos biliares** en el suero $>10\mu\text{mol/L}$, aunque su determinación no suele estar disponible. Niveles mayores a $40\mu\text{mol/L}$ son un predictor de daño fetal.

Manejo obstétrico

El pronóstico materno es bueno, si bien la colestasis suele recurrir en los embarazos subsiguientes. Se debe realizar monitoreo fetal, no es necesario terminar el embarazo sin presencia de sufrimiento fetal. Cuando la colestasis es severa (ictericia) el parto debe considerarse a las 36 semanas de gestación en presencia de madurez pulmonar fetal, o tan pronto como sea posible.

Tratamiento

- UDCA (ácido ursodesoxicólico): 15-20mg/Kg. Es el tratamiento de elección. Mejora el transporte de ácidos

biliares hacia el canalículo biliar, disminuyendo la concentración en plasma. Produce alivio del prurito y mejora los parámetros bioquímicos. También disminuye la incidencia de parto pretérmino.

- **Colestiramina:** 8-16gr/d. Es menos eficaz que el UDCA y con mayor cantidad de efectos adversos (constipación, esteatorrea, malabsorción)
- **Hidroxicina:** 25-50mg/d. Eficaz en aliviar el prurito
- **Dexametasona:** 12mg/d por 7 días. Menos efectiva. Tiene la ventaja de lograr la madurez pulmonar fetal

Preeclampsia/eclampsia

La preeclampsia afecta al 5-10% de los embarazos. Se presenta tardíamente en el **2do o 3er trimestre**. Se define por la tríada:

- **Hipertensión** (TA $\geq$ 140/90)
- **Proteinuria** (>300mg/24hs)
- **Edema**

Eclampsia involucra todos los hallazgos de la preeclampsia más la presencia de **convulsiones**.

La alteración en la implantación del trofoblasto genera un estado procoagulante y proinflamatorio que resulta en hipoperfusión e injuria de varios órganos, incluyendo el hígado.

Los factores de riesgo asociados son:

- Primíparas
- Embarazo múltiple
- Multíparas
- Antecedente personal de preeclampsia

Hepatograma

- Hipertransaminasemia (10-20 veces VN)
- FAL aumentada
- Bilirrubina <5mg/dl

Manejo obstétrico y tratamiento

La mortalidad materna se encuentra entre el 15-20%, mientras que la fetal es del 1-2%. El único tratamiento efectivo es la extracción del feto y la placenta. Sin embargo, en la preeclampsia leve previa a la madurez pulmonar fetal en la semana 36 de gestación, se podría optar por un manejo expectante con monitoreo intensivo.

Los fármacos utilizados son los bloqueantes cálcicos como antihipertensivos, dosis bajas de aspirina y sulfato de magnesio si presenta convulsiones.

Síndrome HELLP

Se caracteriza por:

- **Hemólisis (H)**
- **Enzimas hepáticas elevadas (EL)**
- **Plaquetopenia (LP)**

Afecta al 2-12% de los casos de preeclampsia y es un criterio de severidad de la misma. Se presenta en el **3er trimestre** de embarazo, si bien puede manifestarse en el posparto.

Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran:

- **Dolor abdominal** (epigastrio, hipocondrio derecho o subesternal).
- **Náuseas y vómitos.**
- **Ictericia (5%).**
- CID.
- Edema pulmonar.
- Desprendimiento placentario.

} Similar a
hepatitis
viral aguda

Hepatograma y laboratorio:

- Hipertransaminasemia (>70UI/L)
- LDH: >600 UI/L
- Plaquetopenia (<100.000/ml)

- Bilirrubina: <5mg/dl
- RIN y TTP: normal. Ante prolongación sospechar CID

Las complicaciones hepáticas maternas son:

1. Infarto hepático
2. Hematoma
3. Ruptura hepática

Manejo obstétrico

La mortalidad materna es del 1-25%, la perinatal del 7-22%.

El único tratamiento definitivo es el parto (previa maduración fetal).

Las alteraciones bioquímicas se normalizan a las 48 hs del parto. Si persisten, sospechar complicación.

Hígado graso agudo del embarazo

Es una enfermedad infrecuente pero severa que afecta 1/10.000 embarazos. Se presenta en el **3er trimestre del embarazo**. Es más frecuente en mujeres con preeclampsia (50%), nulíparas y embarazos múltiples. La fisiopatología involucra la acumulación de ácidos grasos fetales en el hígado materno generando esteatosis microvesicular con posibilidad de evolucionar a encefalopatía y falla hepática.

Manifestaciones clínicas:

- Cefalea, vómitos y dolor en hipocondrio derecho (1-2 semanas previas)
- Ictericia
- Hipertensión
- Ascitis y edema
- Encefalopatía

Laboratorio y hepatograma:

- Hipertransaminasemia (300-500 UI/l) con TGO>TGP.
 - Bilirrubina <5mg/dl.
 - Hipoglucemia.
 - Acidosis láctica.
- Daño mitocondrial
- **Deben solicitarse pruebas de funcionalidad hepática (protrombina, factor V, albúmina).**

Manejo obstétrico

La piedra angular del manejo es el parto. Debe realizarse rápidamente si el embarazo supera las 34 semanas de gestación, si hay sufrimiento fetal o falla de órgano materno.

	Colestasis intrahepática	HELLP	Hígado graso agudo
% embarazos	0,1%	0,2-0,6%	0,01%
Comienzo	25-32 semanas	3er trimestre o posparto	3er trimestre o posparto
Manifestaciones típicas	Prurito, ictericia leve, elevación de los ácidos biliares	Hemólisis Plaquetopenia	Falla hepática, coagulopatía, encefalopatía, hipoglucemia, CID
Transaminasas	Elevación leve hasta 10-20 veces VN	Elevación leve hasta 10-20 veces VN	300-500 UI/l (TGO>TGP)
Bilirrubina	<5mg/dl	<5mg/dl	<5mg/dl
Mortalidad materna	0%	1-25%	7-18%
Mortalidad fetal/perinatal	0,4-1,4%	11%	9-23%

Hepatitis B

La vacuna puede darse de manera segura en el embarazo.

HBV aguda

Las pacientes con HBV aguda no presentan mayor riesgo de teratogenicidad ni mortalidad por lo que no debe finalizarse el embarazo. Tratamiento de sostén.

HBV crónica

- En general el embarazo es bien tolerado
- La infección intrauterina es infrecuente
- La transmisión puede ocurrir por vía transplacentaria, durante el parto o durante la lactancia
- La modalidad del parto no afecta el riesgo de transmisión

Factores de riesgo relacionados a la transmisión:

- **Carga viral alta** (80-90% de transmisión vs 20-30% si es indetectable)
- HBV aguda
- Ag HBVe positivo

La administración de inmunoglobulina anti-HBV y la vacuna dentro de las primeras 12hs desde el nacimiento puede reducir la transmisión del HBV a menos del 10% en los recién nacidos de madres con Ag HBs y Ag HBe positivos. Algunos autores sugieren la utilización de lamivudina o tenofovir en el último mes de embarazo, en especial en pacientes con carga viral $>10^6$ copias/ml.

Hepatitis E

- Las embarazadas son más vulnerables a la infección por HEV que al resto de los virus hepatotropos
- El contagio suele producirse en el **2do o 3er trimestre**
- Causa más frecuente de falla hepática aguda en embarazadas. Puede ser difícil de distinguir del hígado graso agudo
- Curso más severo durante el embarazo con un 25% de mortalidad materna y una mortalidad fetal del 69%
- El manejo es de sostén idealmente en unidad de cuidados intensivos

Hepatitis C

- El embarazo en pacientes con HCV suele transcurrir sin complicaciones
- El riesgo de transmisión vertical es bajo, excepto cuando el feto es expuesto a grandes cantidades de sangre materna y fluido vaginal durante el parto, o si la madre está co-infectada con HIV
- El uso de interferón pegilado y ribavirina está contraindicado durante el embarazo, si bien puede utilizarse durante la lactancia

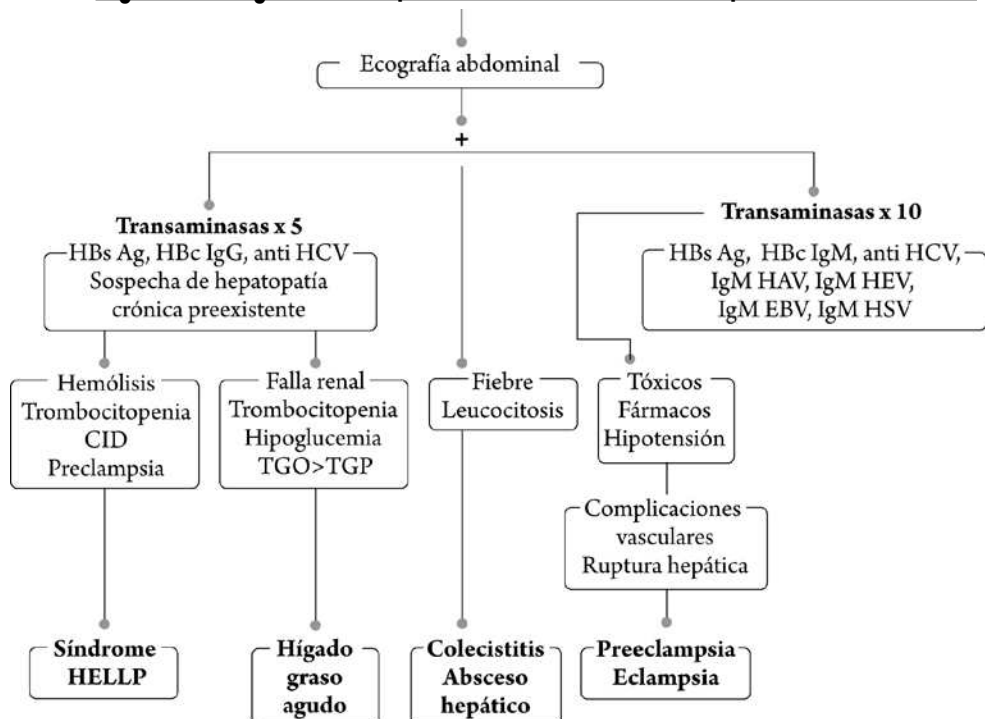
Hepatitis autoinmune

- La hepatitis autoinmune se asocia con una disminución en la fertilidad
- Mujeres adecuadamente tratadas con corticoides y azatioprina recuperan la fertilidad y el embarazo a término, sin incremento en la mortalidad
- Puede presentarse por primera vez en el embarazo
- La tasa de mortalidad fetal es del 19%, la mayoría ocurren antes de la semana 20. La mortalidad perinatal es del 4%
- Las reactivaciones pueden presentarse en cualquier etapa, si bien se describen con mayor frecuencia en los 3 primeros meses posteriores al parto. Debido a esto, las pacientes deben controlarse 4-6 semanas posterior al parto
- Las reactivaciones deben manejarse con corticoides. Si la inmunosupresión es necesaria, azatioprina sigue siendo la opción más segura
- Las transaminasas pueden disminuir en el 2do o 3er trimestre, incluso la dosis de inmunosupresores. Algunas pacientes pueden entrar en remisión durante el embarazo

Litiasis biliar

- La prevalencia de litiasis biliar en el embarazo es del 19% en las mujeres multíparas y 8% en mujeres nulíparas
- Los niveles elevados de estrógenos especialmente en el 2-3er trimestre inducen un aumento en la secreción de colesterol hacia la bilis, llevando a la saturación de la misma. La progesterona genera disminución de la motilidad vesicular. Esto lleva a la formación de barro biliar y cálculos
- Ante la presencia de cólico biliar el manejo inicial debe ser conservador, especialmente durante el 1er y 3er trimestre debido al mayor riesgo de aborto o parto prematuro, respectivamente
- Si es necesario, la colecistectomía laparoscópica en el 2do trimestre es la opción preferida
- Ante la presencia de coledocolitiasis la CPRE puede realizarse de manera segura mediante el blindaje del feto y la reducción al mínimo de la fluoroscopia

Algoritmo diagnóstico en paciente embarazada con hipertransaminasemia



Bibliografía

1. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47(3):1067-76.
2. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15(8): 897-906.
3. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HE et al. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143:1492-1501.
4. Aggarwal N, Chopra S, Suri V et al. Pregnancy outcome in women with autoimmune hepatitis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:19-23.
5. Tamay AG, Kuscü NK. Hyperemesis gravidarum: Current aspect. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011; 31: 708-712.
6. Carey EJ, White P. Ursodeoxycholic acid for intrahepatic cholestasis of pregnancy: good for the mother, not bad for the baby. *Evidence-Based Medicine Online First*, published on May 1, 2013 as 10.1136/eb-2013-101298.
7. Summers A. Emergency management of hyperemesis gravidarum. *Emerg Nurse*. 2012; 20(4):24-8.
8. Azzaroli F, Turco L, Lisotti A et al. The Pharmacological Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Current Clinical Pharmacology* 2011; 6: 12-17.
9. Joshi D, James A, Quaglia A. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: S94-60S.
10. Bacq Y. The Liver in Pregnancy. Chapter 46. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey, eds. *Schiff's Diseases of the Liver*, 10th Edition.

CÁNCER DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO

Autor: Gustavo Correa

El objetivo de este capítulo es describir el manejo inicial del cáncer de sitio primario desconocido (CSPD), profundizar algunos aspectos del tratamiento excede los objetivos de esta sistemática.

Introducción

El CSPD constituye una entidad en la cual los pacientes se presentan con enfermedad metastásica confirmada con biopsia, sin poder identificarse el origen anatómico de las mismas, luego del interrogatorio, evaluación clínica y de estudios complementarios básicos.

- El CSPD comprende un grupo heterogéneo de tumores, con diferente histología, localización metastásica y pronóstico
 - Se caracterizan por :
 - Diseminación temprana
 - Ausencia clínica del primario
 - Patrón impredecible de metástasis (MTS)
 - Agresividad
 - Se postula que algunas características cromosomales lo harían distinto de los tumores con primarios conocidos
 - El tumor primario rara vez manifiesta sintomatología, permaneciendo oculto, probablemente por tener un crecimiento lento o haber regresado durante la evolución de la enfermedad
 - En centros de referencia, solo el 20 % de los pacientes recibidos para evaluación de CSPD, reciben el diagnóstico de carcinoma de órgano primario identificado o alternativamente de sarcoma, melanoma o linfoma
- Hay 4 puntos importantes que se deben tener en cuenta al evaluar un paciente que presenta MTS y el sitio del tumor primario es desconocido:
- Historia clínica detallada
 - Evaluación rigurosa de la anatomía patológica
 - Pesquisa tumoral en los sitios con mayor probabilidad de diagnosticar el tumor primario
 - Conocimiento de la historia natural y patrón metastático de los diferentes tumores

Epidemiología

- Es el 7°- 8° cáncer más frecuente y constituye entre el 3 y 10% de todos los cánceres diagnosticados
- La edad media de presentación es de 60 años
- La prevalencia es ligeramente mayor en el sexo masculino

Clínica

- La enfermedad generalmente es muy agresiva. Establecer el performance status (PS) es importante para el manejo
- La localización del primario no se identifica en aproximadamente el 80 % de los pacientes. Pero cuando este es hallado los sitios de localización son páncreas 8%, pulmón 8%, colorrectal 3%, ovario 2%, riñón 2%, estómago 2%, hígado 2%, mama 1.5%, otros 3.5%
- El cuadro clínico es de corta evolución, con síntomas inespecíficos:
 - Compromiso del estado general
 - Disminución de peso
 - Síntomas gastrointestinales, síntomas respiratorios, dolores óseos
- La localización metastásica determinará la aparición de los síntomas y constituirá el motivo de consulta. Los órganos más frecuentemente involucrados son ganglios linfáticos (42%), hígado (33%), hueso (29%) y pulmón (26%). El 59% presenta dos o más órganos comprometidos.

Diagnóstico

- El diagnóstico y tratamiento representa un desafío médico. Se realiza mediante la confirmación histológica de la metástasis y la no identificación del primario, después de un estudio básico
- Tiene como objetivo:
 - Establecer el tipo histopatológico de la metástasis
 - Evaluar el sitio o territorio primario donde se originó el tumor metastático
 - Explorar los sitios habituales de metástasis
 - Analizar las manifestaciones clínicas del tumor
- Actualmente hay varios métodos histopatológicos, de imagen, marcadores tumorales y procedimientos endoscópicos que pueden ayudar a localizar el tumor primario; sin embargo su alto costo y limitada efectividad en la mayoría de los casos, pone en discusión su aplicación generalizada
- Varios estudios sugieren que la búsqueda del sitio primario debería orientarse a la investigación de signos y síntomas, cuando están presentes. Los estudios de imágenes y endoscópicos para localizar el tumor primario, en pacientes asintomáticos, presentan bajo rédito
- Los pacientes con CSPD presentan una sobrevida media de 11 meses y la efectividad de un estudio exhaustivo no va más allá de un 7%
- Un porcentaje pequeño de pacientes pueden ser incluidos en un grupo favorable, los cuales manejados apropiadamente pueden tener un pronóstico alentador

El objetivo principal del estudio de estos tumores es definir los subgrupos de pronóstico favorable y desfavorable, mediante un estudio básico y otro opcional, evitando estudios exhaustivos para localizar el primario. En la actualidad el examen histopatológico asociado a inmunohistoquímica (IHQ) representa un punto clave en el diagnóstico y manejo del CSPD.

Estudio Básico

- Patología: revisión histopatológica del material biopsiado, con el uso de IHQ
- Laboratorio: hemograma, perfil bioquímico (LDH), orina, test de sangre oculta en materia fecal, marcadores tumorales (mujeres: CA125 o CA15,3 / hombres: PSA / hombres y mujeres: α FP y β GCH)
- Imágenes: radiografía o TC de tórax, TC de abdomen y pelvis con contraste EV

Estudio Opcional

- Imágenes:
 - Tomografía computada o de emisión de positrones (PET) en ganglios de cabeza y/o cuello
 - Mamografía y ecografía en metástasis de ganglios axilares
 - RNM en metástasis de ganglios axilares
- Endoscopia:
 - Endoscopia digestiva alta y colonoscopia
 - Broncoscopia
 - Colposcopia
- Laparotomía en carcinomatosis peritoneal

Histología

La biopsia se puede obtener de tres formas: *excisional, incisional o por punción con aguja gruesa.*

El diagnóstico histológico a partir de la biopsia usualmente no es útil por si solo para localizar el tumor primario, debido a que la histología podría ser similar en las MTS de tumores con diferentes sitios primarios. Pero es útil para determinar el tipo tumoral y realizar técnicas de IHQ.

- Histológicamente se dividen en cinco tipos (clasificación histológica de las MTS de primario desconocido)
 - AC bien o moderadamente diferenciado (50 – 60%)
 - AC o carcinoma mal o indiferenciado (25 – 30%)
 - Carcinoma de células escamosas (5 – 10%)
 - Neoplasias indiferenciadas (5%)
 - Carcinoma no específico
 - Linfomas
 - Tumor de células germinales
 - Melanoma
 - Sarcoma
 - Tumores neuroendócrinos (1%)

- Las técnicas de IHQ de primera línea (citokeratinas: CK 7 y CK 20) asociadas al examen histopatológico son útiles para localizar el sitio anatómico primario que originó el tumor y/o indicar tratamiento específico según los hallazgos (ver tabla I). Existen otros marcadores IHQ específicos de cada tejido que pueden ser utilizados como segunda línea, aunque su uso no es de rutina y su disponibilidad es limitada.

Tabla I: Marcadores inmunohistoquímicos para CSPD–Citoqueratinas(CK)

CK 7+/20+	CK 7+/20-	CK 7-/20+	CK 7-/20-
C. Ovario Mucinoso	C. Ovario no Muc	C. Colorrectal	C. Adrenal
C. Urotelial	C. Tiroides	C. de Cel. de Merkel	C. cel germinales
C. Pancreas	C. Mama	C. Gástrico	C. Prostata
Colangiocarcinoma	C. Pulmón		Hepatocarcinoma
C. Gástrico	C. Endometrio Mesotelioma C. Urotelial C. Pancreas Colangiocarcinoma		C. Renal Carcinoide C. cel peq de pulmón C. Epidermoide Esof C. cabeza y cuello Mesotelioma

Adaptado de: Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology*. 2002 May; 40(5):403-39. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1776-85.

Pronóstico

En general los CSPD presentan mal pronóstico (sobrevida media de 11 meses en las mejores series) y su manejo es controversial. Existen factores pronósticos favorables y desfavorables (ver tabla II).

Tabla II: Factores pronósticos		
	Favorables	Desfavorables
Histológicos	Carcinoma: pobremente diferenciado, escamoso o neuroendócrino	Adenocarcinoma
Localización	Nódulos linfáticos (excepto supraclaviculares)	Hígado, pulmones, hueso o $\geq$ a 3 sitios
Sexo	Femenino	Masculino
PS*	0-1	>1
FAL*	≤ 1.25 VN	>1.25 VN

*Evaluados en AC indiferenciados

Adaptado de Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Origin Oncologist. 1997;2 (3):142-152.

En el año 2002 se propuso un modelo pronóstico basado en tres parámetros: PS, MTS hepáticas y LDH. Los niveles de LDH se correlacionaron con la presencia de MTS hepáticas, y se validó un modelo pronóstico basado en PS y LDH (ver tabla III).

Tabla III: Grupo pronóstico		
Variables	Bueno	Malo
PS	≤ 1	≥ 2
LDH	Normal	Elevada
MTS hepáticas (LDH desconocida)	Ausente	Se correlaciona con niveles elevados de LDH
Sobrevida	11.7 meses	3.9 meses

Adaptado de: Culine S, Kramar A, Saghachian M, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. J Clin Oncol. 2002 Dec 15;20(24):4679-83.

A partir de los factores pronósticos se han creado distintos subgrupos con pronóstico favorable y desfavorable.

Subgrupo Favorable (20%)

- Carcinoma pobremente diferenciado con distribución en la línea media
- Mujeres con AC papilar en la cavidad abdominal
- Mujeres con AC que involucren sólo ganglios axilares
- Carcinoma escamoso en ganglios cervicales
- Carcinoma escamoso de ganglio inguinal solitario
- Carcinoma neuroendócrino pobremente diferenciado
- Hombre con metástasis ósea y PSA elevado
- Metástasis única, pequeña y solitaria

Subgrupo Desfavorable (80%)

- AC metastásico en el hígado u otros órganos

- Ascitis maligna no papilar (AC)
- Metástasis cerebrales múltiples (AC o carcinoma escamoso)
- Múltiples metástasis pleurales y/o pulmonares (AC)
- Múltiples metástasis óseas (AC)

Los factores pronósticos determinan la evolución, tratamiento y sobrevida. En el subgrupo de pronóstico desfavorable el PS y LDH determinan el manejo (ver algoritmo)

Tratamiento

Gran parte de los CSPD son poco sensibles a las terapias actuales y sólo una minoría son potencialmente curables con un tratamiento oncológico adecuado

Existen 3 modalidades de tratamiento para las MTS de primario desconocido: cirugía, quimioterapia y radioterapia

Cirugía

- El rol inicial y principal de la cirugía es obtener una adecuada biopsia de la masa tumoral que permita realizar un apropiado diagnóstico histológico. Ésto puede lograrse mediante una biopsia escisional, incisional o por punción
- La citología por punción aspirativa no es una buena técnica para la evaluación de las MTS de primario desconocido

Quimioterapia

- La quimioterapia es la terapia de elección para cualquier MTS de primario desconocido. Se utilizan agentes citotóxicos destinados a causar lisis del tumor. Si durante la investigación se descubre un cáncer primario, el tratamiento debe orientarse al sitio específico de éste.

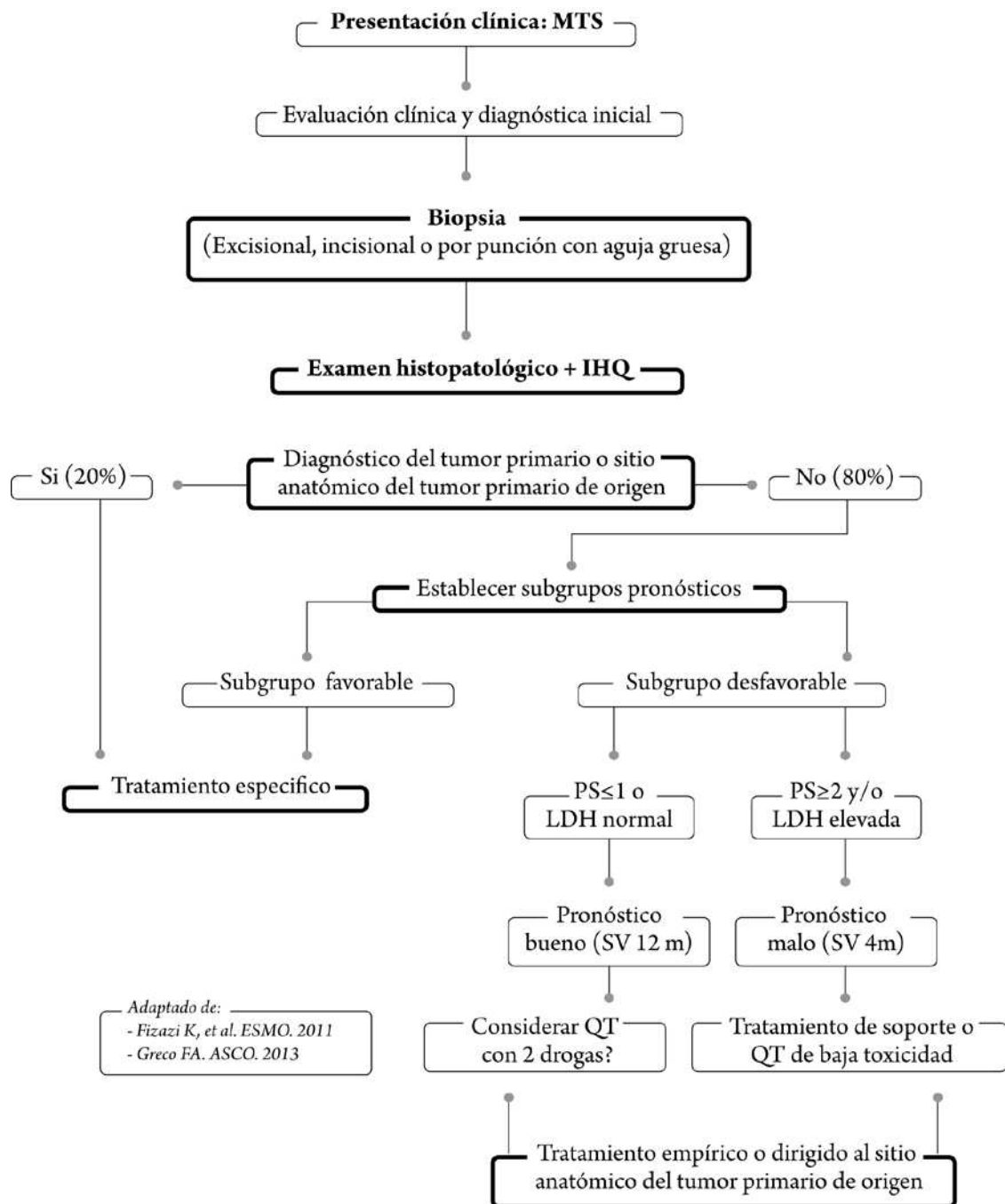
Radioterapia

- Al igual que la cirugía, la radioterapia puede ser considerada en el tratamiento local de las MTS de primario desconocido, usándola en forma exclusiva o combinada con algún procedimiento quirúrgico.

Conclusión

Aspectos a considerar en el manejo de CSPD:

- Cofirmar la MTS y tipo histológico por medio de biopsia
- Utilizar técnicas de inmunohistoquímica de acuerdo a la disponibilidad
- Realizar estudios básicos en todos los pacientes y opcionales de acuerdo a cada caso
- La indicación de VEDA y VCC quedan sujetas a los hallazgos histopatológicos y la sospecha clínica
- Establecer los subgrupos de pronóstico favorable o desfavorable
- Orientar el tratamiento de acuerdo al hallazgo del tumor primario y/o los hallazgos histopatológicos



Bibliografía

1. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep; 22 Suppl 6:vi64-8.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]) V.1.2013
3. Greco FA. Cancer of unknown primary site. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;2013:175-81.
4. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Mar; 69(3):271-8.
5. Pentheroudakis G, Briassoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *Oncologist*. 2007 Apr; 12(4):418-25.
6. Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology*. 2002 May; 40(5):403-39.
7. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1776-85.
8. Briassoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Origin. *Oncologist*. 1997;2(3):142-152.
9. Culine S, Kramar A, Saghachian M, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 15;20(24):4679-83.
10. Roth B. Cáncer Primario Desconocido. *Pautas en Oncología: Diagnóstico, Tratamiento y seguimiento del cáncer*. Instituto de Oncología AH Roffo, año 2010:478-491
11. George Lazaridis, George Pentheroudakis, George Fountzilas, Nicholas Pavlidis. Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): A retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature. *Cancer Treatment Reviews* (2008) 34, 693– 700.
12. Varadhachary GR. Carcinoma of unknown primary origin. *Gastrointest Cancer Res*. 2007 Nov; 1(6):229-35.
13. Seve P, Sawyer M, Hanson J, et al. The influence of comorbidities, age, and performance status on the prognosis and treatment of patients with metastatic carcinomas of unknown primary site: a population-based study. *Cancer*. 2006 May 1; 106 (9):2058-66.
14. Pavlidis N, Briassoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003 Sep; 39(14):1990-2005.
15. Pouessel D, Thezenas S, Culine S, et al. Hepatic metastases from carcinomas of unknown primary site. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 Dec;29 (12):1224-32.
16. Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, Sundquist J. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1854-63.
17. Hemminki K, Riihimäki M, Sundquist K, et al. Site-specific survival rates for cancer of unknown primary according to location of metastases. *Int J Cancer*. 2013 Jul;133 (1):182-9.
18. Pentheroudakis G, Greco FA, Pavlidis N. Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: a systematic literature review. *Cancer Treat Rev*. 2009 May; 35(3):221-7.
19. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):217-23.

LITIASIS BILIAR

Autor: Mariano Villarroel

Introducción

Se define **colelitiasis** a la presencia de cálculos en la vesícula biliar. Sin embargo, los cálculos o litos vesiculares pueden tener asociados litos en la vía biliar intra o extra hepática.

- La enfermedad litiasica de las vías biliares es una de las principales causas de demanda de atención médica y quirúrgica
- Se considera a Chile el país con mayor prevalencia (50%), y se destacan poblaciones de alto riesgo, como Bolivia y Estados Unidos
- La incidencia de litiasis vesicular en Argentina se acerca a la reportada en Norteamérica, 20 % de la población aproximadamente
- Los cálculos vesiculares son 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres

Generalidades de la litiasis biliar

Fisiopatogenia

Los cálculos de la vía biliar de acuerdo a su patogenia se agrupan en:

- 1. Primarios:** se originan en el ducto biliar principal, en presencia o ausencia de la vesícula. La gran mayoría son cálculos pigmentarios marrones y frecuentemente se asocian con episodios de colangitis.
- 2. Secundarios:** son los más frecuentes, se forman dentro de la vesícula biliar y pueden migrar hacia el colédoco. Son cálculos de colesterol y en menor porcentaje pigmentarios negros.

Los distintos tipos de cálculos biliares difieren en su patogenia y composición. La formación de cálculos de colesterol y pigmentarios negros depende de un problema fisicoquímico, es decir, de la sobresaturación del colesterol en la bilis. Por lo contrario, los cálculos pigmentarios marrones se relacionan principalmente con infección del árbol biliar.

- **Cálculos de colesterol:** compuestos por colesterol y sales de calcio. Se forman principalmente por la sobresaturación de la bilis con colesterol. Son los más frecuentes, constituyendo alrededor del 75% de todos los cálculos biliares en países occidentales.
- **Cálculos pigmentarios negros:** formados por grandes concentraciones de bilirrubinato de calcio y en menor proporción por sales insolubles (fosfatos, carbonatos y otros aniones). Son pequeños, espiculados, de color negro carbón y duros. Se forman en la vesícula biliar y raramente en la vía biliar. Se originan a partir del aumento de la concentración de bilirrubina no conjugada en la bilis (anemia hemolítica más frecuentemente)
- **Cálculos pigmentarios marrones:** constituidos por sales de calcio y pequeñas cantidades de bilirrubinato de calcio y colesterol, contienen bacterias en su interior. Son grandes, pardos, blandos, y típicamente "recidivantes". La formación de este tipo de cálculos dependen de un fenómeno multifactorial: estasis en la vía biliar por estenosis, infección biliar, edad avanzada (mayor de 55 años), reflujo biliar.

Historia Natural

- De los pacientes asintomáticos que presentan litiasis vesicular, el 80 % permanecerá sin síntomas en un seguimiento a 10 años, volviéndose sintomáticos el 20 % restante.
- Sin embargo, de los pacientes sintomáticos, el 70 - 80 % volverá a tener síntomas en su evolución, de los cuales el 30% tendrá alguna complicación.
- Factores de riesgo asociados:
 - Modificables: obesidad, embarazo, nutrición parenteral total, pérdida rápida de peso
 - No modificables: sexo, raza, edad

Tamaño de los litos:

- Se pueden presentar de diferentes formas y tamaños.
 - Microlitiasis: <5mm
 - Litiasis de gran tamaño: >15mm
 - Únicos
 - Múltiples: >3 litos

Localización

- Vesiculares 85%
- Vesícula y colédoco 10%
- Solo en colédoco 5%

NOTA: se considera Litiasis Residual aquella que aparece hasta 2 años después de la colecistectomía, y Litiasis Recidivante aquella que aparece luego de 2 años de la colecistectomía. Se cree que en esta última existe algún trastorno en la evacuación papilar, bilis litogénica o en algunos casos formación de novo.

Formas de Presentación Clínica

La litiasis biliar puede manifestarse de las siguientes formas:

- **Litiasis vesicular no sintomática**
- **Litiasis vesicular sintomática no complicada (Cólico biliar)**
- **Litiasis vesicular complicada**
 - Colecistitis aguda
 - Fístula bilioentérica e ileo biliar
 - Síndrome de Mirizzi
- **Litiasis coledociana**
 - **No sintomática**
 - **Ictericia obstructiva:** puede presentarse con ictericia intermitente o persistente según exista obstrucción parcial o completa
 - **Colangitis aguda:** cuando se desarrolla infección en una vía biliar obstruida
 - **Pancreatitis aguda:** entre el 6 y el 8 % de los pacientes con litiasis biliar sintomática desarrollarán pancreatitis aguda por migración de un cálculo a través de la papila

Exámenes Complementarios

Laboratorio

Puede haber parámetros de colestasis, hipertransaminasemia, o patrón mixto. Tener en cuenta, que en el momento de la impactación del cálculo es donde se pueden ver las cifras más altas de transaminasas, (generalmente más TGP que TGO, en rango de hepatitis aguda) y poco aumento de Bilirrubina, FAL y GGT. A los pocos días, las transaminasas descienden y predomina la FAL.

Estudios por Imágenes

Ecografía Abdominal: la Sensibilidad para objetivar litiasis es muy variable del 22 – 80%. La VB dilatada por ecografía es un predictor fuerte de coledocolitiasis y tiene mayor sensibilidad. El 90% de los litos visibles se observan en la porción distal del colédoco, donde la observación es dificultosa. Es un método “operador dependiente”

Colangiorresonancia (CRMN): Sensibilidad del 95% y Especificidad del 97%. Baja sensibilidad para cálculos de pequeño tamaño (40%). Dependiente del software utilizado para la lectura. Si está disponible, debe reemplazar la Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) diagnóstica.

Tomografía Helicoidal (TC): La TC Helicoidal mejoró los resultados al comparar con la TC clásica. Tiene una Sensibilidad del 65 – 88% y una Especificidad del 73 – 97% para mostrar dilatación de la vía biliar.

Ecoendoscopia (EUS): actualmente, es el método más sensible (86-96%). Especificidad del 96 – 100%. Hay estudios en marcha con minisonda para vía biliar (IDUS). Invasivo. Disponible en pocos centros.

CPRE: sensibilidad de 75-95%. Especificidad 92-98%. Invasivo. En la actualidad, se ha dejado de usar como método diagnóstico, y pasó a ser una herramienta exclusivamente terapéutica.

Factores Predictivos de Litiasis Coledociana

Existen algunos factores que permiten predecir la presencia de litiasis coledociana y ayudan a determinar qué pacientes requerirán la exploración instrumental de la vía biliar:

- Predictores muy fuertes:
 - Colangitis
 - Lito evidenciado por ecografía
 - Bilirrubina >4mg%
- Predictores muy fuertes:
 - Dilatación del colédoco (>6mm con vesícula in situ)
 - Bilirrubina entre 1.8-4mg%
- Predictores moderados:
 - Anormalidades en el hepatograma (independientes del valor de la bilirrubina)
 - Pancreatitis biliar
 - Edad >55 años

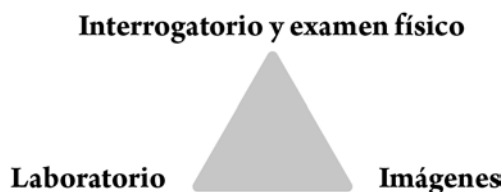
Se considera que la probabilidad es:

Alta: si se encuentra cualquiera de los predictores muy fuertes o ambos predictores fuertes.

Baja: si no tiene predictores presentes.

Intermedia: si presenta alguno de los otros.

Existe otra forma más práctica para poder predecir la probabilidad de litiasis, basándose en los tres parámetros:



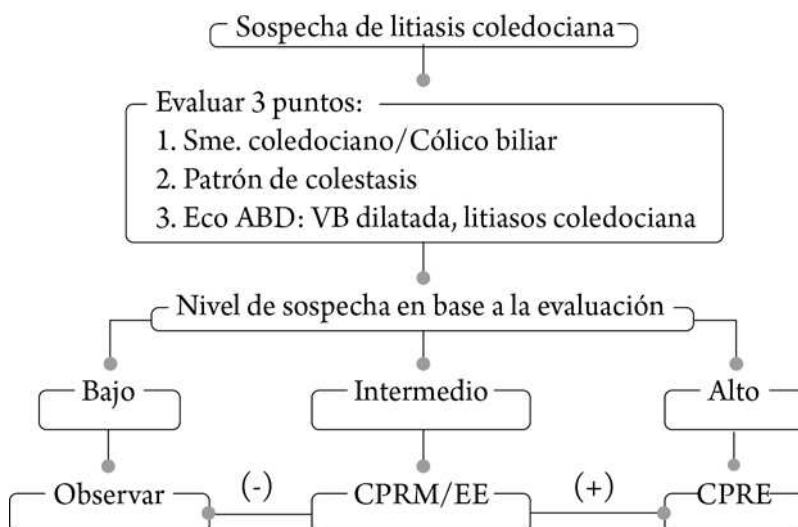
Y en base a este sencillo esquema, se puede utilizar otro algoritmo para clasificar a los pacientes en grupos según la probabilidad:

Probabilidad Baja: paciente que tuvo cólico biliar y/o síndrome coledociano, pero que actualmente se encuentra asintomático, hepatograma normal, vía biliar por ecografía no dilatada.

Probabilidad Intermedia: Paciente con clínica de colestasis, hepatograma alterado, vía biliar por ecografía no dilatada.

Probabilidad Alta: Cuando tiene los 3 parámetros alterados, es decir, clínica de colestasis, hepatograma alterado, vía biliar dilatada (ver algoritmo).

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de litiasis coledociana



Indicaciones de Tratamiento

- Pacientes con cólicos biliares y diagnóstico de litiasis vesicular, tienen indicación de cirugía programada. *La colecistectomía laparoscópica es el gold standard.*
- En casos de litiasis vesicular con litiasis coledociana asociada, el diagnóstico de coledocolitiasis puede ocurrir en tres escenarios diferentes, con distinto abordaje terapéutico:
 - Diagnóstico preoperatorio
 - Diagnóstico durante colangiografía intraoperatoria (CIO)
 - Diagnóstico Postoperatorio
- La elección del abordaje en cada circunstancia dependerá de la experiencia del médico tratante, de la disponibilidad de recursos, y del medio laboral donde se encuentre
- En la Coledocolitiasis con Vesícula in Situ, el tratamiento ideal y de primera línea, debería ser el Abordaje Laparoscópico en un tiempo
- Debe recordarse que el mejor enfoque del paciente se logra con un trabajo en equipo bajo un enfoque multidisciplinario

Opciones de tratamiento en casos de diagnóstico preoperatorio:

1. *Colecistectomía Laparoscópica + Exploración y extracción transcística laparoscópica.*
Es la opción ideal, ya que se resuelve toda la patología en un solo tiempo, sin sumar la morbilidad asociada a los dos procedimientos. Existen varios estudios que compararon esta opción con cpre programada + colecistectomía laparoscópica posterior que concluyeron a favor del abordaje laparoscópico, por menor estadía hospitalaria, y disminución en los costos.
Inconvenientes:
 - Requiere un equipo entrenado en resolución laparoscópica de la vía biliar
 - Instrumental apropiado, no siempre disponible
2. *CPRE Previa + Colecistectomía Laparoscópica*
Preferentemente se realiza la colecistectomía durante la misma internación, lo más cercano posible al procedimiento endoscópico. Es la opción más difundida en Argentina, aunque el entrenamiento laparoscópico está avanzando sobre ésta indicación. Como desventaja suma la morbilidad de 2 procedimientos.

Opciones de tratamiento en casos de diagnóstico intraoperatorio:

1. *Colecistectomía Laparoscópica + Exploración y extracción transcística laparoscópica (ya descripta)*
2. *Colecistectomía + coledocotomía y extracción de lito con cierre primario o colocación de tubo Kehr (laparoscópica o convencional)*
3. *Colecistectomía Laparoscópica + CPRE intraoperatoria*
Si bien es una técnica descripta, es muy dificultosa su realización en la práctica por múltiples factores (presencia del endoscopista y radiólogo en el momento quirúrgico, posición del paciente, etc).
4. *Colecistectomía Laparoscópica, + CPRE Postoperatoria*
Requiere de alta tasa de efectividad endoscópica, ya que la resolución puede necesitar un 3er tiempo quirúrgico si el endoscopista no puede resolver la situación.

Opciones de tratamiento en casos de diagnóstico en el Postoperatorio

1. CPRE
 2. Extracción Percutánea transfistular
- En el escenario de la Litiasis Residual de colédoco, el tratamiento gold estándar sigue siendo la CPRE con esfinteropapilotomía endoscópica (EPTE) y extracción de los litos.

Manejo Endoscópico de la Litiasis Biliar

Debido a que en ediciones anteriores se han desarrollado aspectos básicos de esta enfermedad, como fisiopatología, historia natural y enfoque terapéutico del paciente con colelitiasis, en esta 4ta edición, revisaremos los avances en las técnicas de resolución y manejo endoscópico, ante casos de “litiasis complejas” de la vía biliar.

Importancia del Entrenamiento

Si bien la endoscopia terapéutica ha avanzado enormemente en los últimos años por el advenimiento de técnicas como la disección submucosa o la miotomía endoscópica peroral, el abordaje endoscópico terapéutico sobre la vía biliar mediante colangiografía retrógrada sigue siendo uno de los escalones más altos en el entrenamiento endoscópico. Por ende, consideramos fundamental que el entrenamiento en CPRE sea realizado en centros reconocidos internacionalmente, con endoscopistas experimentados y con alto volumen de pacientes.

En este sentido, y en el marco de la resolución de la litiasis coledociana compleja, veremos algunas técnicas que han ido apareciendo y que son complementarias al tratamiento endoscópico convencional.

Aspectos generales

El *tratamiento endoscópico de la litiasis coledociana*, es reconocido hoy en el mundo entero, como la primer línea de abordaje terapéutico.

Luego de una esfinteropapilotomía endoscópica (EPT), la instrumentación de la vía biliar con canastilla de Dormia y/o balón extractor, permite resolver aproximadamente el 80% de los casos.

Sin embargo, un 20 % restante, requerirá de técnicas endoscópicas avanzadas complementarias.

¿Qué es una litiasis compleja o difícil?

Tradicionalmente, se definía litiasis compleja por el tamaño (> de 15 o 20 mm, según las diferentes series). La realidad nos muestra que son varias las dificultades que se pueden dar para lograr la extracción completa de los litos y no solo su tamaño, motivo por el cual, Litiasis Compleja se podría definir como:

“Aquellos litos coledocianos que tienen obstáculos que dificultan la extracción convencional”.

Factores asociados a dificultad en la resolución endoscópica de las litiasis coledocianas

<i>Situación Anatómica</i> - Anatomía Alterada (Billroth II en Y de Roux) - Papila yuxta o intradiverticular	<i>Características de los litos</i> - Grandes (> de 15 mm) - Múltiples
<i>Localización de los litos</i> - Intrahepáticos - Ubicados por encima de una estenosis - Impactados en el ducto biliar o en el Cístico	<i>Condición del Paciente</i> - Séptico o en mal estado general - Obeso mórbido - Anciano o Pediátrico - Coagulopatías

Describiremos diferentes opciones de técnicas a utilizar según la situación que se presente.

Opciones de Manejo

Litiasis gigante

Habitualmente, los litos de hasta 10 mm pueden salir en forma íntegra por una EPT amplia. No obstante, a medida que aumenta el tamaño de los litos, disminuyen las posibilidades de extracción. A partir de 15 mm pueden aparecer las dificultades en la extracción y cuando el lito llega a los 20 mm o más, es probable que se requiera de alguna maniobra complementaria:

- **Litotripsia Mecánica (LM):** es un método ampliamente disponible y costo-efectivo, con una tasa de éxito: 84-98 %. Puede ser dificultoso en casos de litos > 30 mm, dada la dificultad para encastrar el lito en la canasta, lo cual puede prolongar el tiempo de procedimiento y consecuentemente, las radiaciones. Se puede hacer litotripsia intra o extra canal.
- **Esfinteroplastia con Balón (EPB):** técnica simple y rápida. Consiste en dilatar la papila, utilizando balones (generalmente tipo CRE de 12 a 20 mm) que producen una dilatación hidrostática sostenida, ejerciendo una fuerza radial máxima controlada. El diámetro del balón elegido no debe ser mayor al diámetro de la vía biliar, poniendo especial énfasis en descartar estenosis distales, que pueden aumentar significativamente el riesgo de complicaciones.

La EPB asociada a la EPTE, tiene alta tasa de éxito (94-100 %) y una relativa baja tasa de complicaciones

(Perforación: 0-1% y Sangrado: 0-9%). Cuando se la compara a la LM, la EPB asociada a la EPTE ofrece mejores resultados en términos de clearance biliar y tiempo operatorio.

- **Prótesis plásticas:** en casos de litos gigantes, que no se puedan extraer por fracaso o por falta de disponibilidad de los métodos anteriores, es necesario dejar drenada la vía biliar, colocar una prótesis plástica y diferir la resolución definitiva para un segundo tiempo. Se prefieren prótesis plásticas de 10F (aseguran mayor tiempo de permeabilidad), rectas o doble cola de chanco. Existen reportes que demuestran la fragmentación de litos con las prótesis, facilitando su extracción en un segundo tiempo. Se recomienda tener disponibles materiales para su segundo abordaje (canastillas de litotripsia, balones dilatadores)
- **Litotripsia Extracorpórea con Ondas de Choque:** se puede usar independientemente del tamaño, y en casos de refractariedad a la LM. Tasa de éxito: 76-96%. Menor efectividad cuando se la comparo con la Litotripsia Laser a través de Colangioscopia Directa. (73% vs 97%, $P < 0.05$). Es una técnica de bajo uso, por su escasa disponibilidad y alto costo.
- **Colangioscopia Peroral (CP):** Tradicionalmente, la CP, involucraba la utilización de dos endoscopios, lo que requería la coordinación entre 2 endoscopistas biliares bien entrenados. Actualmente existen nuevos sistemas de colangioscopia, que pueden ser operados por un solo endoscopista (como el SpyGlass o la colangioscopia con endoscopio ultrafino), que permiten hacer litotripsia laser o con ondas de choque.

Litiasis intrahepática

Es la forma más severa de litiasis biliar por las complicaciones biliopancreáticas y hepáticas que genera. Se considera una localización compleja para la instrumentación endoscópica, por los siguientes motivos:

- Generalmente hay cierto grado de estenosis por debajo de donde están ubicados los litos
- Predomina en el hepático izquierdo
- Alta incidencia de bacteremia
- En el hilio y en las ramas intrahepáticas existen angulaciones ductales

Las opciones de tratamiento consisten en:

- Tratamiento quirúrgico
- Extracción por vía percutánea (transfistular o transparietohepático)
- Si bien la literatura propone la Colangioscopia (a través de punción percutánea)+ LEH, se debe entender que es un procedimiento complejo y no siempre disponible, es dolorosa, invasiva y consume tiempo

No debemos olvidar, que la litiasis intrahepática de larga data, es un factor de riesgo para el desarrollo de colangiocarcinoma, motivo por el cual, la resección quirúrgica del segmento hepático afectado tal vez sea la mejor alternativa.

Pacientes con alteraciones anatómicas post-quirúrgicas

Estas situaciones generan en la mayoría de los casos, dificultad en la resolución. Son reservadas para endoscopistas expertos, que cuenten con todo el material, (ya que generalmente no están disponibles accesorios para instrumentación biliar con el largo del enteroscopia).

Condición clínica del paciente

La literatura recomienda en casos de coagulopatía o pacientes con cirrosis, realizar esfinteroplastia con balón en lugar de EPTE.

En casos de colangitis severas, pacientes añosos, con comorbilidades y/o alto riesgo quirúrgico, resulta útil la colocación de una prótesis plástica o un drenaje nasobiliar, con o sin EPTE, como tratamiento temporizador hasta que mejore la condición clínica subyacente y se pueda plantear la resolución en un segundo tiempo. Sin embargo, cuando existen contraindicaciones quirúrgicas, la prótesis puede servir además como tratamiento definitivo.

Procedimientos eco-guiados

En casos de intentos fallidos de CPRE, la opción clásica era el acceso biliar percutáneo seguido de maniobra de Rendezvous.

Actualmente, la Ecoendoscopia Terapéutica proporciona nuevas herramientas, con la posibilidad de acceso a la vía biliar por medio de la punción de la vía a nivel del colédoco (punción transduodenal), o en la vía intrahepática izquierda (punción transgástrica), aplicando una técnica de Rendezvous.

Conclusiones

El manejo endoscópico sobre la vía biliar constituye la piedra fundamental para el abordaje terapéutico de las litiasis biliares. Los avances en nuevas técnicas de endoscopia terapéutica y de cirugía endoscópica, representan adelantos en el tratamiento endoscópico de la litiasis coledociana, que permiten resolver con éxito la gran mayoría de los cálculos coledocianos, incluso los de difícil resolución. De todas formas, estas técnicas requieren de material específico, entrenamiento y trabajo en equipo. El manejo multidisciplinario con cirujanos, imagenólogos, gastroenterólogos endoscopistas es la forma de alcanzar los mejores logros.

Agradezco a la Residencia de Gastroenterología del Hospital San Martín de La Plata, por el honor de esta invitación a participar en la nueva edición de “Conductas en Gastroenterología”

Bibliografía

1. Yasud I, Itoi T. Recent advances in endoscopic management of difficult bile duct stones. *Digestive Endoscopy* 2013; doi: 10.1111/den.12118 (no impreso)
2. Moon JH, Ko BM, Choi HJ, et al. Direct Peroral Cholangioscopy Using an Ultra-Slim Upper Endoscope for the Treatment of Retained Bile Duct Stones. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2729–2733.
3. Stefanidis G, Christodoulou C, Manolakopoulos S, et al. Endoscopic extraction of large common bile duct stones: A review article. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 16(4): 167-179.
4. Alexakis N, Connor S. Meta-analysis of one- vs. two-stage laparoscopic/endoscopic management of common bile duct stones. *HPB* 2012; 14: 254-259.
5. Mansour P. Endoscopic management of difficult common bile duct stones. *World J Gastroenterol* 2013; 14(2): 165-173.
6. Binmoeller KF, Thonke F, Soehendra N. Endoscopic treatment of Mirizzi's syndrome. *Gastrointest. Endosc.* 1993; 39: 532–6.
7. Villarreal M. Litiasis Biliar. *Conductas en Gastroenterología. Hospital San Martín de La Plata*, 2011. Págs.: 299-305.
8. Giménez M. Prevalence of cholelithiasis in Buenos Aires, Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43:98-105.
9. Kyo-Sang Yoo et al. Endoscopic Management of Biliary Ductal Stones. *Gastroenterol Clin N Am* 39 (2010) 209–22.
10. Cabo J. y col. Patología vesicular benigna. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012; 42 (supl 1): 42-43.
11. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *ASGE Guidelines. Gastrointestinal Endoscopy* 2010; 71 (1): 1-9.

ESTENOSIS BENIGNA DE LA VÍA BILIAR

Autores: Sebastián Esteves, Juan Manuel Lamot

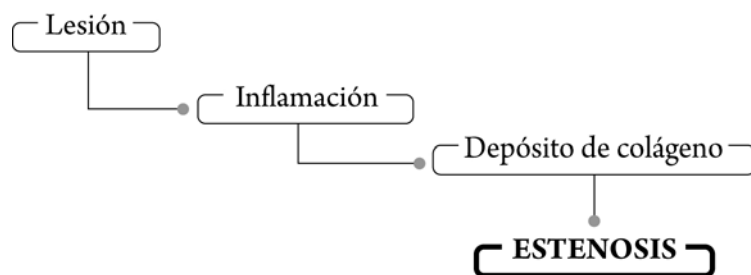
Definición

La estenosis benigna de la vía biliar (EBVB) es una disminución de la luz biliar de mayor o menor calibre, de longitud y morfología variables, puede ser única o múltiple, puede afectar a cualquier segmento de la vía biliar (VB) y provocar una obstrucción al flujo de la bilis al duodeno.

El objetivo de este capítulo es dar un enfoque diagnóstico y terapéutico de la EBVB. Puntualizando la causa más frecuente en nuestro medio que es la posquirúrgica.

Fisiopatogenia

- **Evento agudo:** daño durante la cirugía o un traumatismo abdominal
- **Proceso recurrente:** pancreatitis y la litiasis coledociana
- **Enfermedad crónica:** colangitis esclerosante primaria



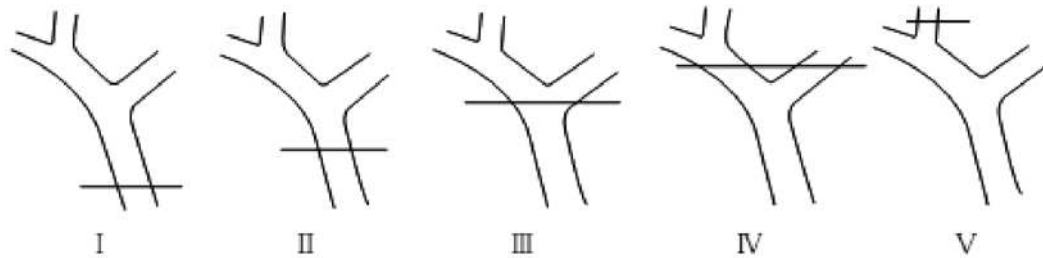
Etiología

- Postquirúrgica
 - Colectomía laparoscópica (más frecuente)
 - Colectomía convencional
- Trasplante hepático
- Postoperatorio cirugía hepatobiliar
- Colangitis esclerosante primaria (ver capítulo correspondiente)
- Pancreatitis crónica
- Posterior a la esfinterotomía endoscópica biliar
- Secundaria a tratamiento por quimioterapia localizada quimio embolización
- Infecciosas: SIDA (Criptosporidiasis, CMV), colangitis purulenta, colangitis recurrentes abscesos subhepáticos, parasitarias
- Congénitas: quiste de colédoco, anomalías de la unión biliopancreática
- Colangiopatía autoinmune

Clasificación

Clasificación de Bismuth (1982)

Se clasifican en 5 tipos según la relación que adquieren con la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo.



TIPO	DESCRIPCIÓN
I	> 2cm de la confluencia de ambos hepáticos
II	< 2cm de la confluencia de ambos hepáticos
III	Afecta la confluencia sin afectar ambos hepáticos
IV	Afecta la confluencia y ambos hepáticos
V	Afección de la rama hepática derecha sola o hepático común

Figura y tabla I: esquema de clasificación de Bismuth

Adaptado de: Jabłońska B, Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol.* 2009 Sep 7;15(33):4097-104

Con el advenimiento de la colecistectomía video laparoscópica las lesiones quirúrgicas de la vía biliar (LQVB) se vieron incrementada de 0,5 a 2,5 %. La estenosis del conducto biliar como resultado de trauma quirúrgico puede ser asintomática o causar otras complicaciones como colangitis ascendente, absceso hepático y la cirrosis biliar secundaria.

Diagnóstico

- Manifestaciones Clínicas: ictericia obstructiva (suele ser indolora), dolor abdominal; colangitis aguda, sepsis de origen biliar, cirrosis biliar secundaria
- Antecedentes relacionados, todo aquello que oriente hacia la causa
- La colángioresonancia nuclear magnética (CRMN) permite evaluar la anatomía y la topografía de la estenosis (clasificación de Bismuth)
- Diagnóstico diferencial de obstrucciones benigna o maligna (las primeras son cortas y regulares, a diferencia de las neoplasias)
- Cuando la estenosis es encaracterística o el antecedente quirúrgico es alejado (años), el abordaje endoscópico con CPRE y colangioscopía peroral (SpyceGlass, Baby Scope), en centros en los que está disponible, constituyen una herramienta diagnóstica importante
- Ante una EBVB sin antecedentes quirúrgicos se debe cepillar y/o tomar biopsias según sospecha diagnóstica, independientemente de la modalidad terapéutica elegida

Tratamiento

El objetivo terapéutico es la **dilatación sostenida de la vía biliar que tiene como fin estabilizar el proceso de cicatrización y prevenir la re-estenosis secundaria.**

Existen tres modalidades terapéuticas para el tratamiento de las EBVB:

- Endoscópico: CPRE
- Percutáneo: drenaje biliar transparieto hepático (DBTPH)
- Quirúrgico: cirugía de derivación biliodigestiva

Cada paciente en particular debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario para determinar el enfoque terapéutico inicial. Desde el momento del diagnóstico se debe proceder a actuar con rapidez, debido que a corto o mediano plazo pueden desarrollar daño hepatocelular (fibrosis hepática).

Es importante determinar la continuidad bilio-digestiva mediante CPRE o colangiografía trans-parieto-hepática (CTPH)

- **Estenosis completa** (obstrucción total): la opción válida en este caso es la cirugía (derivación biliodigestiva en Y de Roux)
- **Estenosis incompleta** (obstrucción parcial): la CPRE o el tratamiento transparietohepático (TPH) son de elección, dependiendo del nivel de la estenosis

La dilatación de la estenosis tiene 2 objetivos:

1. *Repermeabilizar el conducto biliar estenosado facilitando el drenaje biliar*
2. *Mantener permeable la estenosis y evitar la re estenosis*
 - La dilatación puede ser con dilatadores (mecánica) o con balón (hidrostática)
 - Por si sola la dilatación con balón, por vía endoscópica o percutánea (una o múltiples sesiones), tiene efectividad inmediata pero presenta alta tasa de re estenosis (>47%)
 - El uso de prótesis asociada a la dilatación permite mantener abierta la estenosis por tiempo prolongado y estabiliza el proceso de cicatrización previniendo la re estenosis.

Colangio Pancreatografía Retrograda Endoscópica (CPRE)

El drenaje endoscópico y la resolución de la estenosis por vía endoscópica surgió como una posibilidad en la década del noventa. Desde su aparición, se han propuesto distintas técnicas con resultados variables, con reportes de efectividad a largo plazo de hasta un 89%.

Actualmente se dispone de tres alternativas endoscópicas:

- **Protocolo de Roma (Costagmagna 2001)**. Dilatación de estenosis y colocación de prótesis plásticas (tantas prótesis como sea posible introducir). Luego cada 3 meses recambio e incremento progresivo de número de prótesis hasta la completa desaparición morfológica de la estenosis. Periodo de tratamiento de 12 meses. Resultados: resolución completa de las estenosis en todos los casos sin reestenosis a los 2 años.
- **Protocolo de Amsterdam (Bergman 2001)**. Dilatación de estenosis, colocación y recambio de 2 prótesis plásticas de 10 Fr cada 3 meses durante 12 meses. No se colocan más de dos prótesis a la vez y se dejan por un período de 12 meses. Resultados: 80% resolución de estenosis, reestenosis 20% a 2 años de seguimiento.
- **Prótesis Metálicas Autoexpandibles (PMAE) con cobertura**. Han surgido como una alternativa en los últimos años. Con o sin dilatación previa, se procede a colocación de PMAE de vía biliar, con cobertura total o parcial, diámetro de expansión hasta 10 mm, y posterior extracción entre las 6 y 12 semanas. Luego de la extracción puede realizarse recambio o bien seguimiento clínico-imagenológico.

Es una alternativa alentadora y hasta el momento los resultados publicados son variables (75 a 92% de efectividad). Resta conocer el tiempo ideal de extracción y la necesidad o no de recambio. Faltan además, estudios que comparen su utilidad con respecto a los métodos tradicionales (múltiples prótesis plásticas). El grupo de pacientes que recibirían mayor beneficio con esta opción son aquellos cuya etiología de la estenosis es la pancreatitis crónica.

Drenaje Biliar Transparieto Hepático (DBTPH)

La dilatación percutánea con balones o la colocación de múltiples drenajes biliares por vía percutánea es un método aceptable y con buenos resultados.

El DBTPH puede ser:

- **Externo**: cuando no tiene comunicación con la luz del intestino
- **Interno-externo**: cuando permite el flujo de bilis y la continuidad bilio digestiva

Cuando las estenosis son infranqueables el DBTPH externo es fundamental para drenar el contraste y como método contemporizador para mejorar las condiciones clínicas y nutricionales para la cirugía.

En pacientes con derivaciones biliodigestivas previas, como hepático yeyuno anastomosis o alteraciones anatómicas por cirugías gastrointestinales, el acceso endoscópico suele ser dificultoso, siendo el DBTPH de elección en estos casos.

Si bien actualmente hay reportes de accesos endoscópicos mediante enteroscopia o guiados por ultrasonido endoscópico que han aportado al tratamiento en este subgrupo de pacientes, este tipo de tratamiento está disponible en pocas unidades de endoscopia.

Los pacientes con estenosis largas de la vía biliar proximal o en los tipos III, IV, V de Bismuth el abordaje percutáneo como primera opción tiene mejores resultados terapéuticos.

Tratamiento quirúrgico – Derivación biliodigestiva

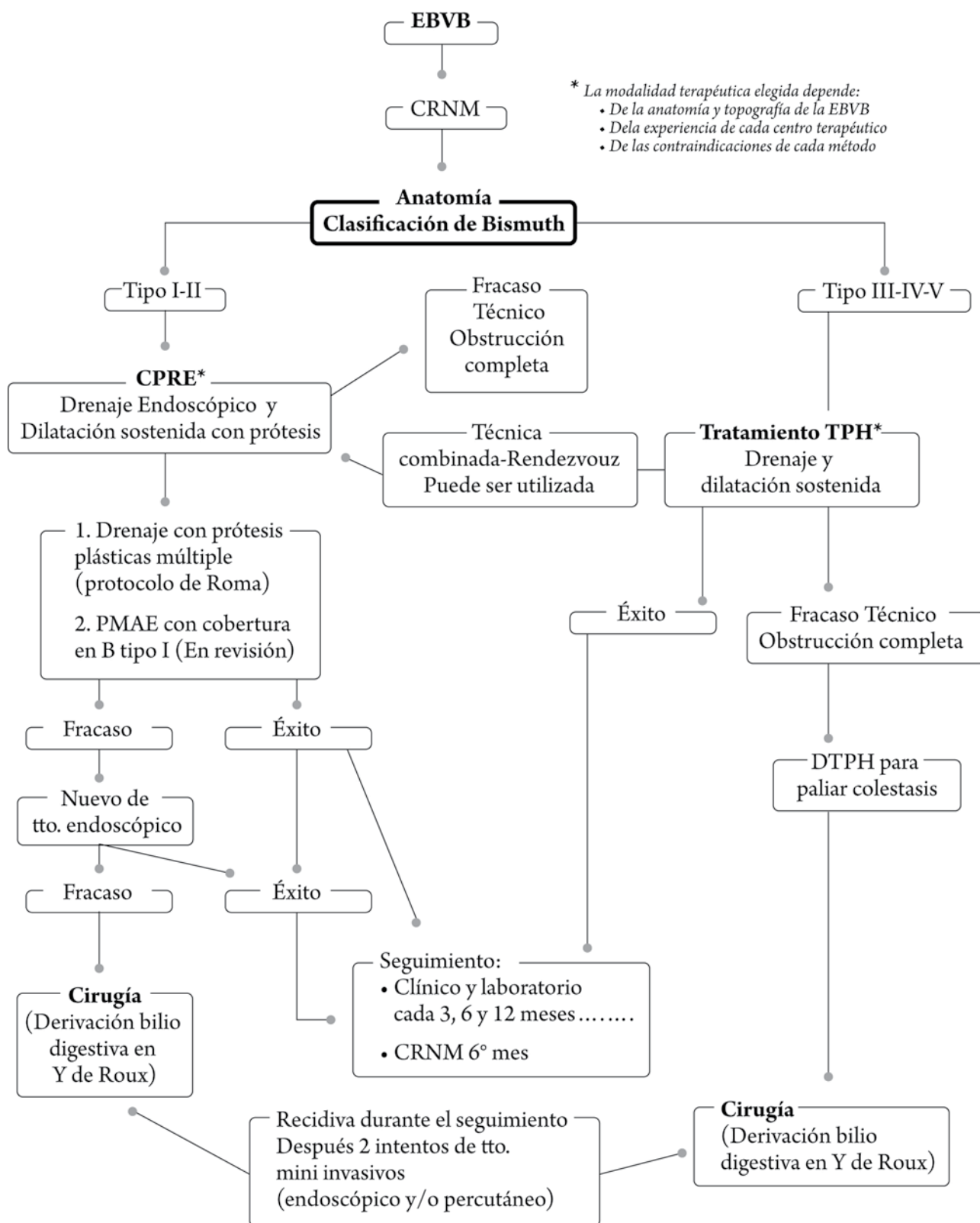
Cuando los tratamientos mínimamente invasivos ya sea por la vía endoscópica o percutánea han fallado o no son factibles, se deberá plantear la resolución quirúrgica. La cirugía propuesta actualmente por sus mejores resultados alejados y bajo índice de complicaciones es la derivación biliodigestiva con reconstrucción en Y de Roux (hepaticoyeyunoanastomosis o colédoco yeyunoanastomosis).

Resumen Tratamiento de EBVB

- Objetivo: **dilatación sostenida de la vía biliar y prevenir re-estenosis**
- La CRNM determina anatomía y topografía (clasificación de Bismuth)
- Las estenosis tipo **Bismuth I y II**:
 - La dilatación progresiva y colocación de prótesis plásticas múltiples (protocolo de Roma) es la terapia más aceptada en la mayoría de los grandes centros de endoscopia e intervencionismo
 - Presenta los mejores resultados reportados a mediano y largo plazo (100% a 2 años y 89% a 4 años)
 - En nuestra práctica utilizamos este protocolo
 - Cuando no se puede progresar por vía endoscópica o es dificultoso realizar el protocolo de Roma, se debe intentar la vía percutánea
- Las estenosis tipo **Bismuth III, IV o V** puede iniciarse por vía percutánea, aunque la elección del primer método de drenaje depende de la experiencia en cada método del centro tratante
- El abordaje endoscópico esta descrito en EBVB para todos los **Bismuth tipo I-V**. El tratamiento endoscópico presenta mejores resultados en los tipos I y II, ya que en el resto (tipo III, IV y V) presenta menor eficacia y mayor recidiva
- En las estenosis que no se logran franquear por CPRE y si se logra por vía TPH se puede plantear tratamiento combinado (rendez vous)
- Existen nuevos trabajos sobre la colocación de PMAE recubiertas (en Bismuth tipo I) con resultados alentadores, pero deberán realizarse nuevos estudios para demostrar su beneficio
- Cuando fracasa el tratamiento endoscópico o percutáneo se debe tener en cuenta el tratamiento quirúrgico

Factores relacionados a la evolución

- Diagnóstico temprano. La **colangiografía intraoperatoria** tiene un rol fundamental en el diagnóstico precoz de las LQVB
- Drenaje de la VB lo más rápido posible
- Terapéutica en centros entrenados en el manejo patología hepatobiliar
- Correcta evaluación del daño. Lesión concomitante de la arteria hepática y el daño hepático ya instaurado. La angioresonancia magnética nuclear o angiotomografía axial computada seguida de la biopsia hepática es fundamental sobre todo en aquellos pacientes con tipo III, IV, V de la clasificación de Bismuth

Algoritmo de Manejo de EBVB

Bibliografía

1. Soehendra N, Reyders F. Palliative Bile Duct Drainage A New Endoscopic Method of Introducing a Transpapillary Drain. *Endoscopy* 1980; 12: 8-11
2. Bismuth H. Postoperative strictures of the bile duct. In: Blumgart LH, The Biliary Tract: Clinical Surgery International. New York, Churchill Livingstone Inc; 1982;5:209-218
3. Costamagna G. Long-Term results of endoscopy management of postoperative biliary strictures with increasing number of stents. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; 54: 162-168.
4. Baron TH. Management of Benign Biliary Strictures Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minn., USA *Front Gastrointest Res. Basel, Karger*, 2010, vol. 27, pp 356-362
5. Lillemoe KD, Yeo GB. Postoperative Bile Duct Strictures: Management and Outcome in the 1990s from the Department of Surgery the Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland *ANNALS OF SURGERY* Vol. 232, No. 3, 430-441
6. Park S, Kim TK. Differentiation of Extrahepatic Bile Duct Cholangiocarcinoma from Benign Stricture: Findings at MRCP versus ERCP. *Radiology* 2004; 233:234-240
7. Ward J, Sheridan MB. Bile Duct Strictures after Hepatobiliary Surgery: Assessment with MR Cholangiography *Radiology* 2004; 231:101-108
8. van Boeckel PG, Vleggaar FP, Siersema PD. Plastic or metal stents for benign extrahepatic biliary strictures: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2009, Dec 17 9:96
9. Kassab C, Prat F. Endoscopic management of post-laparoscopic cholecystectomy biliary strictures Long-term outcome in a multicenter study *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:124-129
10. Köcher M, Cerná M, Havlík R, et al. Percutaneous treatment of benign bile duct strictures. *Eur J Radiol.* 2007 May; 62(2):170-4.
11. Cantwell CP. Thirty Years' Experience with Balloon Dilatation of Benign Postoperative Biliary Strictures *Radiology: Volume 249: Number 3-December 2008.*
12. Lorenz JM, Denison G. Balloon Dilatation of Biliary-Enteric Strictures in Children *AJR* 2005;184:151-155
13. Schumacher B, Othman T, Jansen M, et al. Long-Term Follow-Up of Percutaneous Transhepatic Therapy (PTT) in Patients with Definite Benign Anastomotic Strictures after Hepaticojejunostomy *Endoscopy* 2001; 33(5): 409-415
14. Mahajan A, Ho H, Sauer B, et al. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation. *Gastrointest Endosc.* 2009 Aug;70(2):303-9
15. Kahaleh M, Behm B, Clarke BW, Brock A, Shami VM, Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? *Gastrointest Endosc.* 2008 Mar;67(3):455-7
16. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 101-25.
17. Costamagna G. Study assesses placement of multiple endoscopic stents for postoperative biliary strictures September 21, 2010 *Gastrointest Endosc*
18. Bergman JJ, Burgemeister L, Bruno MJ, Long-term follow-up after biliary stent placement for postoperative bile duct stenosis Amsterdam, The Netherlands *Gastrointest Endosc* 2001;54:154-61
19. Gimenez M, Guimaraes M, Oleaga J et al. Manuel de técnicas intervencionistas guiadas por imágenes. 1 ed. Buenos Aires: Journal, 2011.
20. Kahaleh M, Behm B, Clarke BW, et al. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm?. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 446-54.
21. Baron TH. Covered self-expandable metal stents for benign biliary tract diseases. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011 May; 27(3):262-7.
22. Navarrete C. Treatment of Common Bile Duct Injuries After Surgery. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 22 (2012) 539-553.
23. Jablonska B, Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol.* 2009 Sep 7;15(33):4097-104.

ESTENOSIS MALIGNA DE LA VÍA BILIAR

Autor: Federico Yañez

Las estenosis de la vía biliar, pueden ser de origen benigno (lesiones quirúrgicas, colangitis esclerosante, etc.) o maligno, en cuyo caso se pueden clasificar de la siguiente forma:

Estenosis del Hilio Hepático

- Tumores Primarios de la Vía Biliar
 - Colangiocarcinoma (tumor de Klatskin)
- Tumores que alcanzan el hilio por extensión directa:
 - Cáncer de Vesícula
 - Hepatocarcinoma
- Tumores metastáticos (compresión extrínseca):
 - Hepáticos
 - Ganglionares

Estenosis de la Vía Biliar Distal

- Tumores periampulares
- Cáncer de vesícula
- Compresión extrínseca: ganglios metastáticos

Existen una serie de factores comunes en las estenosis malignas de la vía biliar:

- Colestasis: clínica (ictericia, acolia y coluria) y bioquímica
- Al momento de la presentación el mayor porcentaje de casos se encuentran en estadio avanzado, donde el manejo es paliativo
- En los estudios por imágenes se suele evidenciar dilatación de la vía biliar proximal a la estenosis.
- Responden escasamente a radio y quimioterapia (excepto linfomas)
- Requiere un abordaje multidisciplinario: cirujanos, gastroenterólogos, oncólogos, imagenólogos

Estenosis Malignas del Hilio Colangiocarcinoma (CC)

- Comprende menos del 2% de los cánceres diagnosticados, con una incidencia global de 1.2/100,000 habitantes, con una ligera preponderancia en hombres
- Más de 2/3 se presentan en estadios avanzados con enfermedad irresecable
- Su mayor incidencia se produce alrededor de los 70 años
- De las estenosis malignas del hilio hepático, el CC es la más frecuente
- Más del 90% son adenocarcinomas bien diferenciados, con marcada reacción desmoplásica
- Se caracterizan por su crecimiento lento y baja capacidad de diseminación

Clasificación:

◦ Según localización

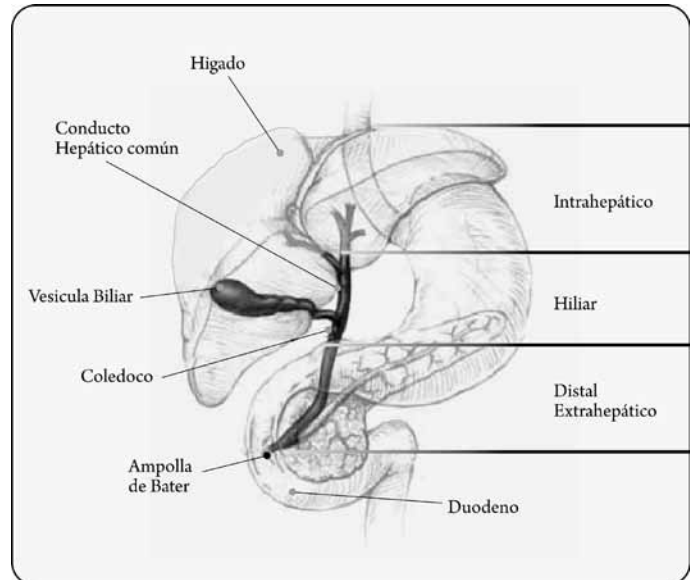
- Intrahepáticos (10%)
- Hiliares (60-70%)
- Distales (20-30%)

◦ Según patrón de crecimiento

- Exofítico (nodular)
- Infiltrante periductal (esclerosante)
- Infiltrante intraductal (papilar)

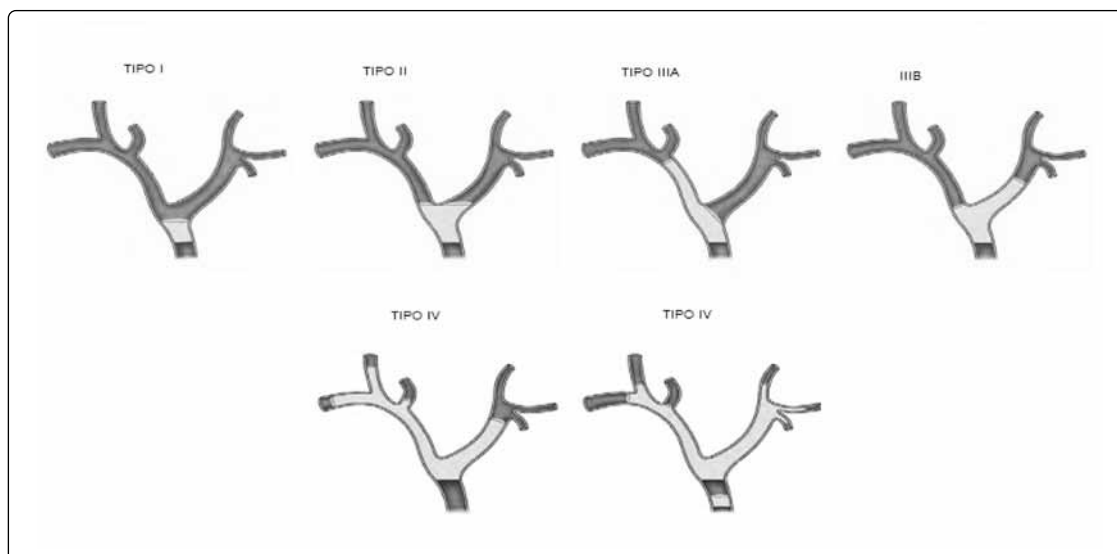
Factores de Riesgo

- Colangitis esclerosante primaria
- Hepatolitiaias
- Quiste de colédoco
- Parasitosis endémicas
(*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*)
- Salmonellosis biliar
- Hepatitis C
- Cirrosis hepática
- Colitis Ulcerosa
- Adenomas de papila
- Poliposis Adenomatosa Familiar



Para la clasificación de los CC del hilio, se utiliza la clasificación de **Bismuth-Corlette**, de acuerdo a la extensión tumoral:

- **Tipo I:** compromete el conducto hepático común, sin alcanzar la confluencia.
- **Tipo II:** compromete la confluencia de los conductos hepáticos principales.
- **Tipo III:** idem II, extendiéndose hacia el conducto hepático derecho (**IIIa**), o izquierdo (**IIIb**).
- **Tipo IV:** compromete la confluencia y ambos conductos hepáticos, o se extiende en múltiples sectores del conducto biliar (multicéntrico).



Manejo

- Diagnóstico y estadificación
- Evaluar resecabilidad y operabilidad
- Tratamiento curativo
- Tratamiento paliativo

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en un cuadro clínico compatible y colangiograma característico. La confirmación histológica no es mandatoria en candidatos a resección.

- Cuadro clínico
 - Síndrome coledociano (ictericia, acolia, coluria, prurito)
 - Síndrome de impregnación (adelgazamiento, hiporexia, astenia)
 - Dolor sordo en hipocondrio derecho (más frecuente en tumores de vesícula)
 - Vesícula palpable, hepatomegalia
 - Signos de hipertensión portal (por trombosis o compresión tumoral de la vena porta)
- Imágenes
 - Se deberán evaluar las siguientes estructuras: árbol biliar (colangiografía), parénquima hepático, vasos portales y hepáticos, ganglios
 - Tomografía Multicorte y Resonancia magnética de alto campo con colangiografía, ambas con reconstrucción vascular y volumetría hepática permiten una evaluación completa no invasiva donde evalúa resecabilidad y nos permite planificar los tratamientos paliativos
 - Otros: ecografía doppler, ecoendoscopia (PAAF)
 - Métodos invasivos: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica / colangiografía trans-parieto hepática (CPRE/CTPH): idealmente con finalidad terapéutica (colocación de stent), o toma de muestra
- Laboratorio: no es relevante en el proceso diagnóstico
 - Colestasis (elevación de FAL, GGT, Bilirrubina directa)
 - Descenso de concentración de protrombina (por colestasis crónica)
 - Marcadores tumorales: CA 19-9: elevado en el 85% de los casos. > 100 ng/dl tiene una sensibilidad del 89% para CC en pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP), y del 53% sin CEP

Estadificación

Se deberán evaluar 3 aspectos:

1. Relacionados al tumor: extensión, localización, compromiso vascular y metástasis ganglionar o a distancia.
2. Relacionados al paciente: Performance Status (PS), comorbilidades y estado nutricional (operabilidad).
3. Reserva funcional hepática (atrofia lobar, hígado con patología concomitante).

La hipoalbuminemia y bilirrubina total > 10 mg/dl son predictores preoperatorios de mal pronóstico.

Un CC hilar es IRRESECABLE cuando:

- Compromete ambos conductos hepáticos incluyendo ramos secundarios (Bismuth IV)
 - Compromete vena porta principal
 - Compromete un conducto hepático con ramos secundarios y vena porta o arteria hepática contralateral
 - Atrofia lobar hepática más compromiso de vena porta o arteria hepática contralateral
 - Atrofia lobar hepática con extensión tumoral a ramos biliares secundarios contralaterales
 - Adenopatías mas allá del ligamento hepatoduodenal (periduodenales, celíacos, peripancreáticos, periportales, mesentéricos superiores)
 - Metástasis (Mts) a distancia (hígado, peritoneo, pulmón)
- La tomografía multicorte y la Resonancia Magnética de alto campo con colangio-angiorresonancia (preferencia) y evaluación hepática permite una estadificación completa en el 75 al 90 % de los casos y esta debe realizarse previo a la colocación de stent
 - Cerca de un 50% de los pacientes considerados resecables por los métodos complementarios, son irresecables en el acto quirúrgico
 - El PET SCAN permite el diagnóstico de metástasis a distancia con una sensibilidad cercana al 90% para el CC, y del 70-90% para Mts
 - La estadificación laparoscópica identifica como *irresecables* hasta un 25% de tumores considerados resecables por estudios de imágenes

Diagnóstico anatomopatológico

Los métodos disponibles son:

- Cepillado para citología (CPRE o CTPH): S: 40%, E: 100%
- Biopsias (CPRE o CTPH): S: 35%; E: 100%
- Cepillado + biopsia: S: 60%
- PAAF guiada por ecoendoscopia, ecografía o TC.
- Biopsia intraoperatoria

La gran reacción desmoplásica de los colangiocarcinomas disminuye el rédito diagnóstico de los procedimientos mencionados. Un resultado negativo no debe demorar la conducta quirúrgica en tumores resecables.

Tratamiento curativo

El objetivo primario de la cirugía es obtener la resección total del tumor con *márgenes libres* (R0).

Se realiza resección de vía biliar extrahepática, linfadenectomía regional, colecistectomía, y hepatectomía parcial (generalmente lóbulo caudado).

La embolización selectiva de la porta del segmento a extirpar se indica para generar hipertrofia compensadora del hígado remanente, cuando se estima que quedará un 25% o menos de hígado sano, o un 40% o menos de hígado enfermo.

Factores asociados a resultado favorable

- Resección R0
- Ausencia de ganglios comprometidos
- Ausencia de invasión perineural
- Tumor bien diferenciado

Drenaje Biliar preoperatorio en Tumores Hiliares

Se recomienda en las siguientes situaciones

- Resecciones hepáticas con hígado remanente < 30%
- Colangitis y/o prurito intratable
- Demora de la cirugía mayor a 15 días

Existen argumentos a favor:

- Mejoría de parámetros como deterioro renal, coagulopatía, función hepática, cicatrización, menor riesgo de dehiscencia de suturas, optimización de lóbulo hepático remanente (drenaje selectivo).

Argumentos en contra:

- Iguala tasa de mortalidad en grupos no drenados, mayor tasa de infecciones perioperatorias.

Drenaje Endoscópico versus Percutáneo

Se debe evaluar cada caso en forma particular y en equipo decidir la opción más efectiva con menor riesgo de complicaciones.

- Se recomienda el **drenaje endoscópico**, ya que presenta menor tasa de complicaciones, igual efectividad, mejor homeostasis intestinal (evita exfoliación de bilis), y mejor confort y aceptación del paciente.

Tratamiento paliativo

Drenaje biliar

Podrá ser endoscópico, percutáneo, combinado o quirúrgico, la elección debe planificarse en equipo multidisciplinario. El drenaje **endoscópico** (CPRE – **Eco-endoscopia**) logra la paliación en el 80% de los casos con menor tasa de complicaciones en centros con experiencia.

La anastomosis biliodigestiva está destinada principalmente a los pacientes diagnosticados como irresecables durante el acto quirúrgico.

El abordaje percutáneo presenta buena efectividad y menor tasa de complicaciones infecciosas (colangitis), se sugiere en casos donde no sea posible el endoscópico, y cuando existan conductos sin drenar luego de ser opacificados (CPRE).

- *Falla del abordaje endoscópico:* cirugía gástrica previa, ampolla diverticular, obstrucción duodenal, fracaso en la canulación, imposibilidad de franquear estenosis con guía.

- El tipo de stent a colocar dependerá de la *sobrevida* esperable del paciente:
 - ≥ 3 meses: stent metálico auto expandible
 - < 3 meses: stent plástico.

A corto termino (1 mes) no diferencia entre el tipo de stent en el éxito clínico, tasa de morbi-mortalidad y mejoría de la calidad de vida.

A largo plazo el stent metálico presenta menor tasa de recurrencia de obstrucción.

Los factores asociados a fallo en la resolución de la ictericia son: niveles altos de bilirrubina basal, metástasis hepáticas difusas y alteraciones en el coagulograma.

En caso de colangitis o disminución de la bilirrubina menor a un 20 % del basal a los 7 días de colocado el stent se debería reevaluar el funcionamiento de la prótesis.

Los stents plásticos deben ser de preferencia de poliuretano y del mayor calibre posible (10 French) tienen un tiempo promedio de permeabilidad de 3 meses, se indican según la sobrevida y cuando el diagnostico de malignidad no esta establecido. Los metálicos autoexpandibles permanecen permeables de 6 meses a 1 año.

La principal complicación del drenaje endoscópico de los tumores hiliares (principalmente tipo Bismuth II-IV), es la colangitis post opacificación de ductos no drenados (20-50%). Existen alternativas para prevenirla:

- Canulación selectiva del ducto a drenar planificada por colangiorresonancia previa
- Colangiograma aéreo durante CPRE (recientemente publicada con excelentes resultados)
- Siempre se deberá realizar profilaxis antibiótica (ampicilina-sulbactam), continuando por 48 horas post procedimiento

Drenaje Unilateral versus Bilateral

- El drenaje del 50% del volumen hepático se asocia con mayor sobrevida y efectividad del drenaje
- La paliación de la colestasis requiere el drenaje de un 30% del parénquima hepático
- Para las estenosis que alcanzan la confluencia (B II-IV), ésto se puede lograr mediante la colocación de stent en conducto hepático izquierdo, derecho, o en ambos
- El drenaje unilateral consigue paliar la ictericia en el 80% de los casos, con menor tasa de complicaciones e igual sobrevida que el bilateral, dejando este último para prevenir una colangitis post inyección de contraste en ambos conductos (post-CPRE)

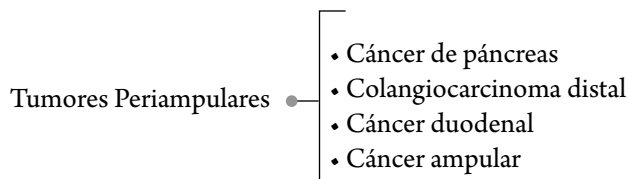
Terapia Fotodinámica

- Permite la reducción tumoral y la paliación de la colestasis
- En varias series demostró ser superior al drenaje con stent plásticos en tumores irresecables, mejorando la sobrevida y calidad de vida
- Desventajas: existe poca disponibilidad, y produce fototoxicidad durante 4-6 semanas post-procedimiento, se puede realizar post-colocacion de stent metalico donde solo se ajusta la dosis de luz aplicada

Estenosis Malignas de la Vía Biliar Distal

Tumores Periampulares

Los tumores periampulares se describen como aquellos que provienen de estructuras que se encuentran en la ampolla de Vater, o a 1cm de ésta; es decir colédoco, páncreas, duodeno y la ampolla propiamente dicha.



De éstos, el adenocarcinoma de páncreas abarca más del 90%, seguido por el cáncer de vesícula, adenopatías metastáticas (principalmente linfomas) y colangiocarcinoma.

En el presente capítulo nos referiremos de modo general a tumores periampulares; para más datos respecto a cáncer de páncreas leer el capítulo correspondiente.

Algunas características

- El abordaje debe ser multidisciplinario: cirujanos, gastroenterólogos, oncólogos, imagenólogos
- El carcinoma ampular puede cursar con ictericia intermitente en estadios iniciales
- La tríada ictericia, anemia por pérdida digestiva y vesícula palpable es típica de carcinoma ampular
- En las imágenes el ampuloma presenta dilatación de la vía biliar y ducto pancreático, con o sin masa presente en región ductal
- El cáncer de cabeza de páncreas produce dilatación de la vía biliar y el Wirsung, amputando sus extremos distales (estenosis abrupta)
- El CC distal presenta dilatación de la vía biliar, a menudo por encima del Wirsung, y sin tumoración pancreática
- La mayoría de estos tumores se presenta en estadios avanzados, siendo la sobrevida entre 3-6 meses
- La evaluación de resecabilidad es semejante a los tumores hiliares, evaluando altura y extensión, compromiso vascular, Mts ganglionares y a distancia

Tratamiento curativo

Cirugía: Duodenopancreatectomía cefálica (DPC)

- Drenaje biliar preoperatorio: reservado a los casos con colangitis, y en aquellos en que la cirugía demorará mas de 15 días; actualmente hay trabajos de neo-adyuvancia donde también se indica el drenaje.

Papilectomía endoscópica: consiste en la resección con asa de los tumores tempranos duodenales y ampulares (confinados a la mucosa por ecoendoscopia), y que no comprometen ducto biliar ni pancreático. Debe evaluarse cuidadosamente la pieza reseca certificando la presencia de márgenes negativos.

Tratamiento paliativo

- Del dolor
- De la colestasis
- De la obstrucción digestiva

La paliación de la ictericia podrá llevarse a cabo de un modo quirúrgico, endoscópico, percutáneo o combinado, siendo el endoscópico el más ampliamente utilizado. Se lleva a cabo mediante la colocación de stents (plásticos o metálicos), cuya selección se basará en la sobrevida estimada, como se mencionó anteriormente.

Complicaciones del stent biliar:

- Tempranas: no se relaciona con el tipo de stent, se presentan en el 5 % de los pacientes, infección biliar (lo mas frecuente), pancreatitis, sangrado, perforación y migración temprana.
- Tardías: disfunción (migración, oclusión), colecistitis, perforación y sangrado por ulceración duodenal.

La obstrucción píloro-duodenal es frecuente en los tumores avanzados por crecimiento o invasión, las opciones terapéuticas disponibles son:

- Quirúrgica:
 - Gastroenteroanastomosis quirúrgica
- Endoscópica:
 - Gastroenteroanastomosis endoscópica con magnetos
 - Colocación de prótesis enteral

La *gastroenteroanastomosis endoscópica* será para pacientes malos candidatos a cirugía, con una sobrevida mayor a 6 meses. Los pacientes con sobrevida menor a 6 meses serán pasibles de colocación de prótesis enteral.

La *gastroenteroanastomosis quirúrgica* asociada a derivación bilio-digestiva constituye la primera opción en aquellos con una sobrevida superior a 6 meses y que estén en condiciones de tolerarla.

Bibliografía

1. Todd H. Baron, Richard A. Kozarek, David L. Carr-Locke, en ERCP, Elsevier, 2008.
2. Murad Aljiffry, Mark J Walsh, Michele Molinari. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009 September 14; 15(34): 4240-4262
3. Yucel Ustundag, Yusuf Bayraktar. Cholangiocarcinoma: A compact review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008 November 14; 14(42): 6458-6466
4. Gianfranco D Alpini, Sharon DeMorrow. Diagnosis and initial management of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2008 May 21; 14(19): 3000-3005
5. Young Koog Cheon. The Role of Photodynamic Therapy for Hilar Cholangiocarcinoma. *The Korean Journal of Internal Medicine* Vol. 25, No. 4, December 2010
6. F. Eckel, T. Brunner & S. Jelic. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v65-v69, 2010
7. Piet C. De Groen, et al, Biliary Tract Cancer. *The New England Journal of Medicine*, October 28, 1999
8. George N Zografos, et al. Cholangiocarcinoma: principles and current trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 10-20
9. Pankaj Singha, Tushar Patel. Advances in the diagnosis, evaluation and management of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 22. 2006
10. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology. *Gut* 54, 2005.
11. Kei Ito, Naotaka Fujita and Yutaka Nod. Endoscopic Diagnosis and Treatment of Ampullary Neoplasm. *Digestive Endoscopy* 23, 2011.
12. Dumonceau J-M et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy Clinical Guideline for Biliary Stenting. *Endoscopy* 2012; 44: 277-298

PANCREATITIS AGUDA

Autoras: Agustina Redondo, Paula Chavero

Definición

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, secundario a diversas etiologías, que cursa con compromiso local y afectación de órganos a distancia, en grado variable.

Epidemiología

- La incidencia anual es de 13-45 casos cada 100.000 habitantes, con un marcado incremento en las últimas décadas relacionado con el aumento del consumo de alcohol, la obesidad y la mayor disponibilidad y especificidad de las pruebas de detección sérica de enzimas pancreáticas
- La mortalidad en las PA leves es <1%, y de hasta un 20% en las formas severas
- Los factores de riesgo que se relacionan con mayor mortalidad son la edad de aparición (>75 años), la presencia de comorbilidades, la severidad del proceso inflamatorio y las complicaciones locales o a distancia durante la evolución
- Existe una mayor prevalencia de pancreatitis aguda en raza negra (2-3 veces mayor) y en adultos mayores (> 45 años), sin predominio en relación al género

Etiología

- **Tóxico-metabólicas:** *alcohol* (ingesta crónica > 80gr/d o ingesta única abundante), hipertrigliceridemia (valores de triglicéridos >1000 mg% son sugestivos y > 2000 mg% se consideran diagnósticos), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, drogas (azatioprina, 6-mercaptopurina, aminosalicilatos, metronidazol, furosemida, alfa-metildopa)
- **Mecánicas:** *litiasis biliar* (microlitiasis, barro biliar o cristales biliares), tumor ampular o periampular, tumor mucinoso papilar intraductal (TMPI), coledocoele, malformaciones (páncreas divisum, páncreas anular, alteración de la unión ductal bilio-pancreática), disfunción del esfínter de Oddi (DEO)
- **Misceláneas:** pancreatitis autoinmune, infecciosa (Viral: HIV, Herpes simplex, Varicela Zoster, citomegalovirus; bacterias: mycoplasma, leptospirosis, salmonelosis; Parásitos: Ascaris), isquémica, traumática, post-CPRE, pancreatitis hereditaria, fibrosis quística, idiopática (15%)

Diagnóstico

Se hace en base a la presencia de dos de los siguientes criterios:

- **Clínico:** dolor típico (de intensidad moderada a severa, agudo y persistente de localización epigástrica irradiado a dorso) asociado a náuseas y vómitos.
- **Bioquímico:** amilasa/lipasa >3 veces*
- **Imagen con signos de inflamación pancreática** (ecografía abdominal, TAC con contraste EV, RMN)

*La **amilasa** comienza a elevarse dentro de las 12 horas de iniciado el cuadro y se normaliza entre los 3-5 días. Su elevación presenta una sensibilidad para PA de 88%. Causas extra-pancreáticas de hiperamilasemia, también deben excluirse, como son: colecistitis aguda, cólico biliar, apendicitis aguda, úlcera gástrica perforada, perforación esofágica, embarazo ectópico, disección aórtica, patología de glándulas salivales, macroamilasemia.

La **lipasa** tiene mayor sensibilidad y especificidad y sus niveles séricos permanecen elevados por más de 14 días (de elección si está disponible).

Clasificación

La PA se puede clasificar según diferentes criterios:

- **Subtipos de pancreatitis aguda (PA):**

- **PA intersticial edematosa:** inflamación aguda de parénquima pancreático y tejido peripancreático sin evidencia de necrosis. Constituye el 90% de las PA
- **PA necrotizante:** inflamación asociada a necrosis del parénquima pancreático y/o de tejidos peripancreáticos

- **Forma de presentación:**

- **PA Leve:** cursa con ausencia de afectación sistémica o fallo de órgano y sin complicaciones locales. Según scores de severidad: APACHE II: <8 (admisión y 24 hs) Glasgow <3 (48 hs)
- **PA Grave:** se la define por la presencia de una complicación local (necrosis, pseudoquiste) y/o falla orgánica persistente (>48 hs) Según scores predictivos: APACHE <8 Glasgow <3.
- **PA Recurrente:** presencia de 2 o más episodios de PA
- **PA Idiopática:** se define por la ausencia de diagnóstico etiológico (<15%) luego de la evaluación clínica, de laboratorio e imagenológica (ecografía y/o TAC)

Enfoque diagnóstico

Se recomienda un abordaje interdisciplinario (médicos terapeutas, clínicos, cirujanos, gastroenterólogos, infectólogos, imagenólogos).

1. Anamnesis: evaluar características del dolor, presencia de síntomas canaliculares (coluria, hipo/acolia), antecedentes de cólicos biliares, interrogatorio dirigido a orientar las diversas etiologías.
2. Laboratorio que incluya: hemograma, glucemia, función renal, amilasa/lipasa; transaminasas, nomioionograma, albúmina, LDH, calcemia, triglicéridos séricos. *Un aumento del valor de TGP >3 veces el valor normal, tiene un valor predictivo positivo para etiología biliar del 95%.*
3. Rx de tórax y abdomen.
4. Ecografía abdominal: alta sensibilidad y especificidad para evidenciar etiología biliar.
5. TC de abdomen (en caso de duda diagnóstica, ver "Indicaciones de TC").

Pancreatitis aguda con amilasemia normal

Existen casos de PA en los cuales el dosaje de amilasa sérica puede ser normal, como por ejemplo:

- PA Alcohólica
- PA Hipertrigliceridémica
- Luego de 48-72 hs del inicio de los síntomas

Predictores de severidad

- Obesidad (IMC ≥ 30)
- PCR ≥ 150 mg/l (medido a las 48 hs del inicio de los síntomas)
- Edad >65 años
- APACHE >8
- GLASGOW ≥ 3
- Falla orgánica > 48 hs de admisión
- Hematocrito $\geq 44\%$ al ingreso
- Derrame pleural

Enfoque para determinación de severidad

La importancia de estratificar la severidad de la PA radica en la posibilidad de identificar a los pacientes con enfermedad potencialmente severa, y por lo tanto definir la potencial necesidad de internación en unidad de cuidados intensivos.

Las recientes guías internacionales basadas en las recomendaciones del Consenso de Atlanta modificado en el 2012 proponen utilizar el sistema de score modificado de Marshall que utiliza la PAFI, creatinina y presión arterial como parámetros de disfunción multiorgánica.

En la práctica habitual siguen utilizándose la valoración clínica, como también otros scores como el SOFA.

Evaluación Inicial	A las 24 hs	A las 48 hs	Diariamente
Clínica	Clínica	Clínica	Clínica
SOFA	BMI > 30	PCR >150mg/l	SOFA
PCR > 150 mg/l	Derrame pleural	SOFA	
Glasgow ≥ 3	Apache ≥ 8	Glasgow ≥ 3	

Score de APACHE II <http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>

Puntaje	4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Tº	>41º	39º-40.9º		38.5º-38.9º	36º-38.4º	34º-35.9º	32º-33.9º	30º-31.9º	<29.9º
PAM	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
FC	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
FR	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
PAFI	>500	350-499	200-349	<200>70	61-70			55-60	<55
Ph arterial	>7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Sodio	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	110-119	<110
Potasio	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hto	>60		50-59.9	46-46.9	30-45.9		20-29.9		<20
Glob. Bcos.	>40000		20-39900	15-19000	3-14900		1-2.900		<1000

Score de GLASGOW ≥ 3 : PA severa

Leucocitosis > 15000 mm ³	Glucemia > 180 mg/dl
Uremia > 45 mg/dl	LDH sérica > 600 UI/l
Pao ₂ < 60 mm Hg	Calcemia < 8 mg/dl
Albuminemia < 3,2 g/dl	TGO o TGP > 200 UI/l

Score de SOFA > 3: mayor mortalidad

	0	1	2	3	4
PAFI (PaO ₂ /FiO ₂ en mmHg)	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Evaluación Neurológica Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	≤6
Función renal Creatinina (mg/dl)	≤1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	≥5
Función hepática Bilirrubina (mg/dl)	≤1.2	1.3-1.9	2-5.9	5-11.9	≥12
Función CV PAM (mmHg)	≥70	<70	Dopamina <5γ ó dobutamina	Dopamina >5γ ó adrenalina <0.1γ	Dopamina >15γ ó adrenalina >0.1γ
Función hematológica Recuento plaquetario	>150000	≤150000	≤100000	≤50000	≤20000

Indicaciones de TC

1. Al ingreso ante duda diagnóstica.
2. PA grave (luego de 72 hs del inicio de síntomas para mayor rédito diagnóstico de necrosis).
3. PA leve que presenta deterioro clínico luego de 72 hs del inicio del dolor o dolor persistente > 72 hs de la admisión.
4. SIRS más allá de las 48 hs del inicio del dolor.

Clasificación de Balthazar:

Es un sistema de graduación que permite evaluar la severidad de la PA basado en los hallazgos tomográficos y en la presencia/ausencia de necrosis. Permite predecir la morbilidad y mortalidad en relación a la presencia de estas variables.

- A: páncreas normal.
 B: agrandamiento focal o difuso de la glándula incluyendo irregularidades de contorno.
 C: Grado B más inflamación peri-pancreática.
 D: Grado C asociado a una colección líquida.
 E: Grado C asociado a dos o más colecciones o gas en el páncreas o en retroperitoneo.

GRADO TC	SCORE	NECROSIS	SCORE
A	0	0	0
B	1	<33	2
C	2	33-50%	4
D	3	>50%	6
E	4		

Grados de severidad: 0 a 3: Bajo (hasta 8% de riesgo de complicaciones y 3% de mortalidad); **4 a 6** Medio (30% de riesgo de complicaciones, 6% de mortalidad); **7 a 10** Alto (36% riesgo de complicaciones y 17% de mortalidad).

Tratamiento

PA leve

- Internación
- Ayuno
- Hidratación parenteral amplio 2.5 ml/kg/h con SF alternado con dextrosa 5%
- Analgesia (meperidina, nalbupina, dextropropoxifeno + dipirona)
- Antieméticos en caso de vómitos persistentes
- Reiniciar alimentación por vía enteral cuando desaparece el dolor y aparecen signos clínicos de tránsito intestinal (RHA, catarsis presente)

PA grave

Requiere internación en centro que cuente con Unidad de Cuidados Intensivos, Radiología intervencionista y CPRE.

Medidas generales

- Acceso venoso central para medir PVC
- SNG si tiene vómitos y/o íleo parálítico
- Sonda vesical para monitoreo del ritmo diurético (>5ml/kg/h)
- Oxigenoterapia continua: monitoreo de saturación O₂ (SO₂ ≥95%)
- Hidratación parenteral ajustado para mantener PVC entre 10-12 mmHg

Analgesia

- Debe ser reglada y no a demanda
- Usar derivados opiáceos (meperidina, dextropropoxifeno, nalbupina, morfina)

Soporte Nutricional

Es una medida esencial para PA severa. La nutrición enteral debe ser iniciada en forma precoz (dentro de las 48 hs), posterior a la estabilización hemodinámica del paciente. Los requerimientos nutricionales son de 25-35 kcal/kg/día. La vía naso-yeyunal continúa siendo de elección (colocación manual, por radioscopia o endoscopia); aunque recientes estudios prospectivos no demostraron diferencias clínicas significativas entre la vía naso-gástrica temprana y la naso-yeyunal, por lo que se considera como alternativa.

La Nutrición Parenteral se reserva en caso de:

- Íleo persistente
- Dificultad técnica para colocación de sonda enteral

Profilaxis ATB

- No se recomienda su administración rutinaria
- Se recomienda un seguimiento estrecho por Infectología

Manejo de la litiasis biliar

En casos de pancreatitis aguda de origen biliar, está indicada la realización de colecistectomía antes del alta hospitalaria. Aquellos pacientes en los cuales haya sospecha de litiasis coledociana, las indicaciones de CPRE pueden resumirse de la siguiente forma:

- **CPRE de urgencia:** ante signos clínicos-bioquímicos de colangitis (independientemente de la severidad de la PA).
- **CPRE electiva:** en casos de PA en los que exista alta sospecha de litiasis coledociana (por laboratorio e imágenes), la CPRE se realizará luego de evolucionado el cuadro inflamatorio (generalmente a los 5-7 días del inicio del mismo) y se realizará previa a la colecistectomía, preferentemente dentro de las 48 hs.

Complicaciones

Locales:

Se deben sospechar clínicamente, ante la persistencia o recurrencia del dolor abdominal, elevación de enzimas pancreáticas, disfunción multiorgánica y/o sepsis.

En estos casos se recomienda realizar TAC de abdomen con contraste EV para poder evaluar las características de las colecciones: localización (intra o peripancreática), contenido (líquido, gaseoso, sólido) y la presencia o ausencia de pared.

- **Colecciones líquidas peripancreáticas agudas:** son lesiones circunscriptas de contenido líquido homogéneo peripancreáticas que aparecen en forma precoz (< 4ª semanas) durante la evolución y carecen de pared ya que están delimitados por espacios anatómicos (pararenal). Se relacionan con la forma intersticial edematosa.
- **Pseudoquistes:** son colecciones con contenido líquido pancreático, de densidad líquida homogénea, caracterizadas por la existencia de pared no epitelizada de tejido fibroso y/o de granulación (tejido inflamatorio). Aparecen generalmente entre la 4ª y 6ª semana de evolución de la PA intersticial edematosa.
- **Colección necrótica aguda o necrosis pancreática (estéril):** constituyen áreas focales o difusas de tejido pancreático y/o peripancreático no viable. Se visualiza por TAC como zonas con densidad de partes blandas, homogéneas (no realza con contraste EV) y carecen de pared definida. Pueden ser intra o extrapancreáticos.
- **Necrosis organizada (Walled off):** son colecciones pancreáticas o peripancreáticas de contenido heterogéneo multiloculado (necrosis) que poseen una pared inflamatoria bien definida. Aparecen a partir de la 4ª semana de evolución de PA necrotizantes.
- **Disrupción ductal:** parcial o completa. Se asocia con necrosis pancreática (10-31%).
- **Trombosis vascular:** afectación de vena esplénica, mesentérica superior o porta.

Sistémicas:

- Exacerbación de enfermedades sistémicas pre-existentes (cardiopatía isquémica, EPOC, IRC, etc).

Diagnóstico y tratamiento de la infección pancreática

Sospechar infección pancreática cuando exista:

1. Necrosis o colecciones líquidas
2. Deterioro clínico (SIRS persistente más allá de 7-10 días o aparición de SIRS tardío)
3. Falla orgánica persistente, progresiva o aditiva

Conducta:

- HC x 2
- TC de abdomen con contraste oral y endovenoso (la observación de neumoretroperitoneo o aire intralesional es diagnóstico)
- PAAF guiada por TC para análisis bacteriológico del material necrótico

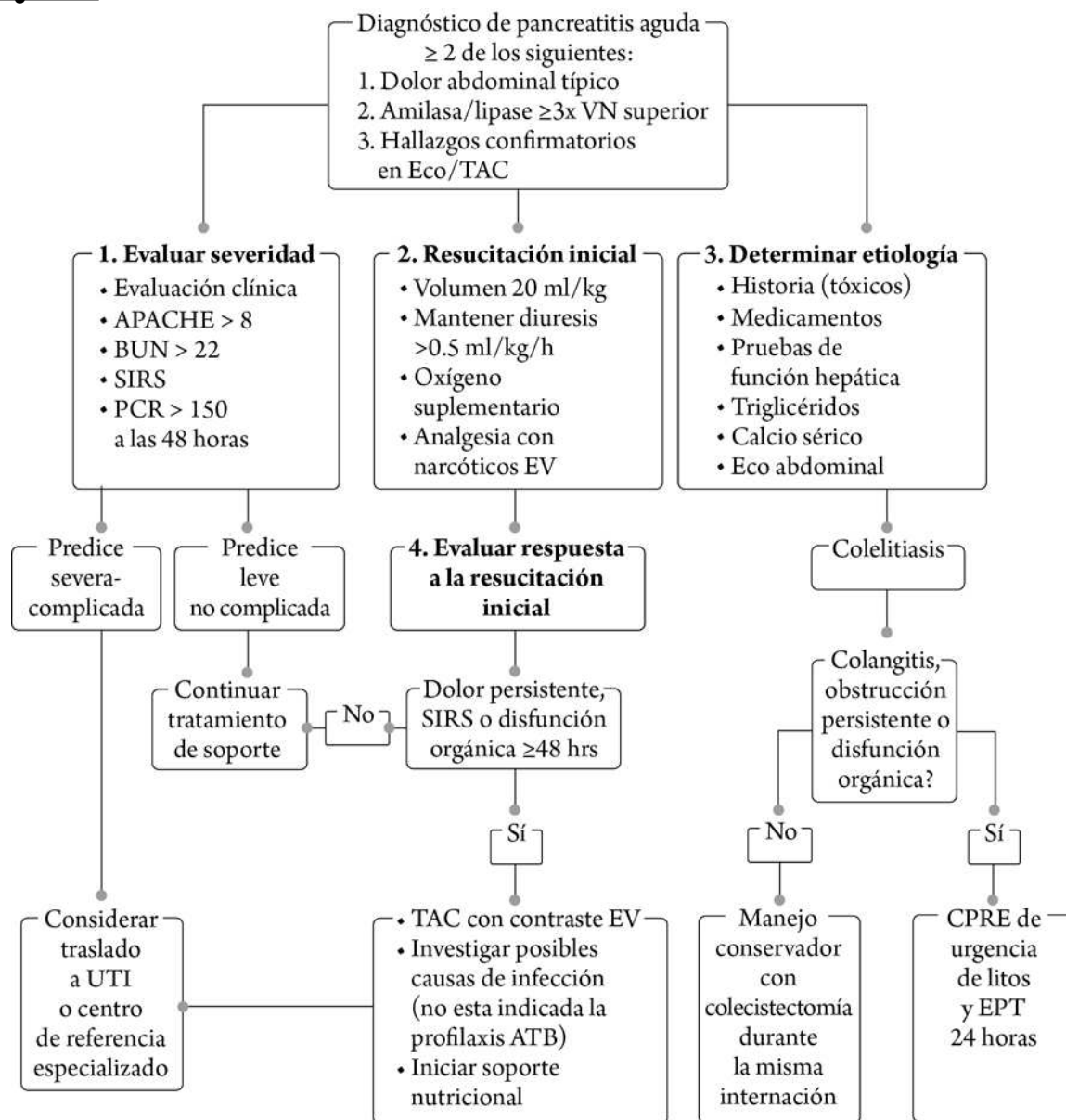
Diagnóstico de Infección Pancreática

Se establece mediante el cultivo bacteriológico. Los agentes causales más frecuentes son: *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus spp* y *Streptococcus sp*.

Tratamiento de la necrosis infectada (NPI)

- El manejo de la necrosis pancreática infectada es un tema ampliamente estudiado, cuyo abordaje se ido modificando en los últimos años, con el advenimiento de técnicas mínimamente invasivas.
- Un tratamiento antibiótico agresivo debe instalarse en forma temprana, y ha demostrado retrasar otras intervenciones en 5-10% de los casos.
- Tradicionalmente la **necrosectomía quirúrgica** ha sido el “gold standard” en el manejo de la NPI, aunque asociada con alta morbilidad (20-62%) y mortalidad (6-28%).
- Actualmente existen opciones de tratamiento de NPI mínimamente invasivas:
 - **Drenaje percutáneo:** requiere la colocación de drenajes gruesos (de 10-28 French) por intervencionistas experimentados, permitiendo evitar o retrasar la cirugía en 20 a 47% de los casos (las intervenciones quirúrgicas tardías se asocian a menores complicaciones). Generalmente requieren múltiples reintervenciones y lavados.
 - **Drenaje endoscópico:** fue inicialmente descrito por Todd Baron en 1996, y actualmente realizado en centros endoscópicos de referencia. Tiene una tasa de éxito de 82%, aunque los pacientes con colecciones >15cm o escasa licuefacción se asocian a menores tasas de éxito. Las complicaciones asociadas son: sangrado 15%, perforación 8%, mortalidad 1-5%.
 - **Otros abordajes:** retrocólico, retroperitoneal videoasistido.
- Un **enfoque escalonado**, utilizando técnicas mínimamente invasivas (con el debridamiento endoscópico y el drenaje percutáneo como primera opción) ha demostrado resultados promisorios, por lo que se considera actualmente la opción más efectiva y segura para el evitar la morbilidad asociada a la necrosectomía abierta.
- El abordaje de la NPI requiere un manejo multidisciplinario, en centros de experiencia, para poder alcanzar los mayores beneficios y menor tasa de complicaciones.

Algoritmo



Bibliografía

1. Yadad D, Lowenfes R. The epidemiology of pancreatitis and Pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1257-1268.
2. Bank P. Classification of acute pancreatitis-2012 revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
3. Cote G. Technologies for imaging the normal and disease pancreas. *Gastroenterology* 2013;144: 1262-1271.
4. Bechien U. Acute Pancreatitis Part I: Approach to Early Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:410-416.
5. Bechien U. Acute Pancreatitis Part II: Approach to Early 3. Clinical gastroenterology and hepatology 2010;8:417-422.
6. Takada L, Kawarada Y. Management acute pancreatitis: cutting-edge information. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:2-6.
7. Moleph I. Severe acute pancreatitis pathogenic aspects and prognostic factor. *World J Gastroenterol*. 2008;14:675-684.
8. Jiarg K. Early nasogastric enteral nutrition for severe acute pancreatitis a systematic review. *World J Gastroenterol* 2007;13:5253-5260.
9. Casas M. Total enteral nutrition vs total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Rev Esp enfermed dig* 2007;99:264-269.
10. Mc Clave S. Nutrition support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;9:65-74.
11. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis:cutting-edge information. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:2-6.
12. Pezzilli R. New Approaches for the Treatment of Acute Pancreatitis. *JOP. Pancreas (Online)* 2006; 7(1):79-91.
13. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 1-9.
14. Pandol SJ. Acute Pancreatitis: Bench to the Bedside. Reviews in basic and clinical Gastroenterology. *Gastroenterology* 2007;132:1127-1151.
15. Pandol SJ. Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:481-486.
16. Whitcomb D. Acute Pancreatitis. clinical practice. *M.D Engl J Med* 2006; 354:2142-50.
17. Van Brunschot S, Bakker O, Besselink MG, et al. Treatment of Necrotizing Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:1190-1201.
18. Bakker OJ, Van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Prevention, Detection, and Management of Infected Necrosis in Severe Acute Pancreatitis. *Current Gastroenterology Reports* 2009; 11:104-111.
19. Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, et al. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest Endosc* 2011;73:718-26.
20. Van Santvoort HC, Bakker O, Bollen TL, et al. A Conservative and Minimally Invasive Approach to Necrotizing Pancreatitis Improves Outcome. *Gastroenterology* 2011; 141:1254-1263.

PANCREATITIS CRÓNICA

Autores: Nelson Condado, Erica Bianchi.

Definición

Inflamación crónica del páncreas que produce cambios morfológicos irreversibles asociados a dolor y/o pérdida permanente de la función pancreática.

Clasificación

Etiológica: TIGARO

- T** Tóxico-metabólica: alcohol, (80%); hipercalcemia, hipertrigliceridemia
- I** Idiopática: inicio temprano, inicio tardío, tropical
- G** Genética: fibrosis quística, hereditaria
- A** Autoinmune: aislada o asociada a otras enfermedades autoinmunes
- R** Recurrente
- O** Obstructiva

Evolutiva

Fase temprana: presenta dolor o episodios de pancreatitis aguda recurrente sin alteraciones estructurales o funcionales

Fase tardía: dolor, alteraciones estructurales y manifestaciones secundarias a insuficiencia pancreática exocrina y endocrina

Clínica

- Dolor abdominal epigástrico con o sin irradiación a dorso
- Diarrea crónica con o sin esteatorrea asociada a pérdida de peso
- Dispepsia con endoscopia normal que no cede con tratamiento convencional
- Agrandamiento pancreático focal o difuso o masa pancreática en un estudio por imagen
- Debut con una complicación: pseudoquiste, HDA por http, colestasis, ascitis pancreática

Diagnóstico

Durante la fase temprana de la enfermedad el diagnóstico es más difícil debido a que no hay alteraciones estructurales ni funcionales a diferencia de lo que ocurre en la fase tardía, pero en esta última no hay oportunidad de interrumpir la progresión de la enfermedad.

Estudios por imagen:

Los estudios por imagen son útiles no solo para hacer el diagnóstico sino también para descartar patologías que producen síntomas similares como el cáncer de páncreas, TMPI y neoplasias quísticas.

El objetivo es buscar la presencia de

- **Calcificaciones**
- **Alteraciones ductales:** estenosis, dilataciones, irregularidades, cálculos

- **Alteraciones parenquimatosas:** agrandamiento focal o difuso, atrofia, densidad o ecogenicidad heterogénea, bordes irregulares, pseudoquistes

Las características de los métodos por imagen son:

- **Ecoendoscopia (EE):** visualiza en detalle el parénquima como el sistema ductal y además permite tomar biopsias
- **Colangiopancreatografía (CPRM):** buena imagen del sistema ductal, no visualiza calcificaciones. La administración de secretina mejora la calidad de la imagen ductal y permite estimar la capacidad secretora.
- **TC:** buena imagen del parénquima, no detalla el sistema ductal
- **CPRE:** imagen ductal detallada pero es raramente usada para diagnóstico

Resumiendo, la CPRM y EE son útiles para estudiar en fases temprana de la enfermedad, mientras que la TC, ecografía abdominal y RX son útiles en etapas avanzadas.

Causas de falsos (+) en los estudios por imagen:

- Edad avanzada
- Pancreatitis aguda recurrente
- Neoplasia de páncreas
- Falsa imagen de estenosis por opacificación ductal incompleta
- Cambios ductales secundarios a prótesis pancreática

Hallazgos histológicos:

Fibrosis, pérdida de acinos e islotes pancreáticos, tapones proteicos, infiltrado inflamatorio linfocitario y plasmocitario. Tener en cuenta que los cambios histológicos no son uniformes, por lo tanto una biopsia puede pasar por tejido sano y dar un falso negativo.

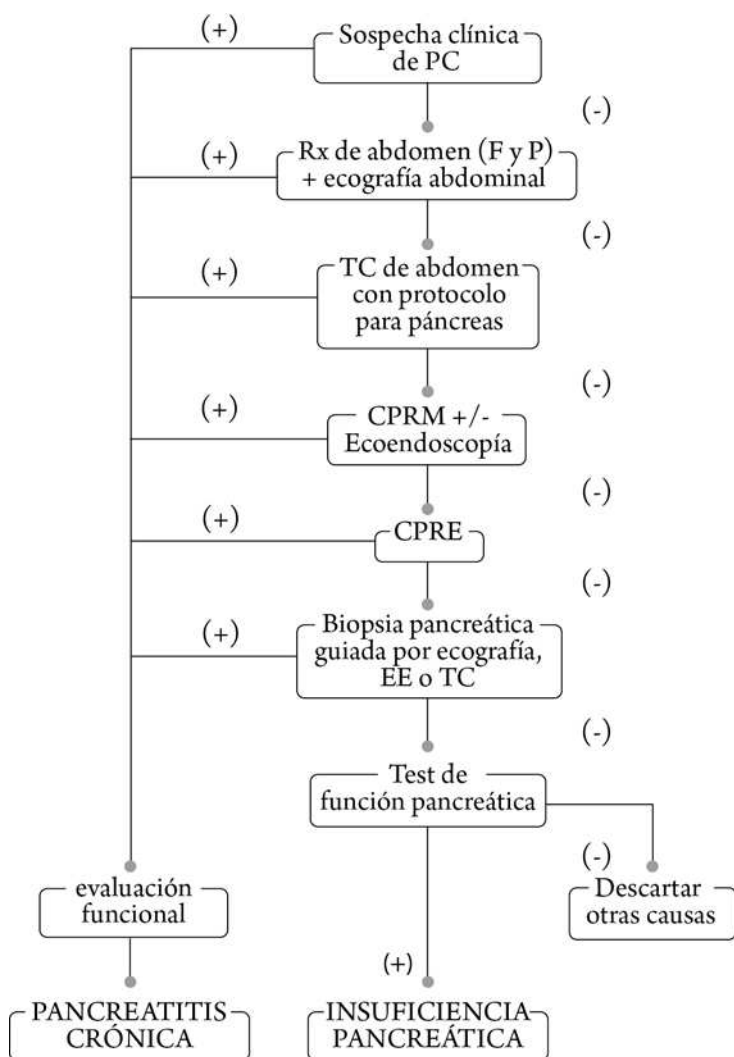
Métodos que evalúan función pancreática:

Deben ser utilizados ante la duda diagnóstica, evalúan tanto la función exocrina como endocrina, ambas se alteran en fases avanzadas.

- Esteatocrito, Van de Kamer
- Clearance de alfa 1 antitripsina (CA1AT)
- Elastasa fecal menor a 200 µg/g de materia fecal
- Glucemia en ayunas, prueba de tolerancia oral a la glucosa

Causas de insuficiencia pancreática sin pancreatitis:

- Primarias: agenesia, hipoplasia, lipomatosis o atrofia pancreática del adulto, déficit aislado de lipasa
- Secundarias: resección pancreática, enfermedad celiaca, gastrinoma, Billroth II, déficit de enteroquinasa

Algoritmo de diagnóstico de Pancreatitis crónica**Criterios diagnósticos****Mayores**

- Calcificaciones pancreáticas. **4 puntos (p)**
- Histología: definida (**4p**); probable (**2p**)

Menores

- Clínico: dolor abdominal típico o pérdida de peso mayor o igual a 10kg en un año (**2p**)
- Esteatocrito (+); elastasa fecal menor a 100µg/g, CA1AT normal (**2p**)
- Diabetes mellitus (**1p**)
- Estudio por imagen compatible (**3p**)

Valor mayor o igual a 4 puntos es diagnóstico de PC

Tratamiento

El tratamiento de la PC está dirigido a los siguientes puntos:

- **Dolor**
- **Maldigestión**
- **Diabetes**
- **Complicaciones** (pseudoquiste, hemorragia por HTP, colestasis, obstrucción de duodeno, fistulas pancreáticas internas o externas, cáncer, dismotilidad)

Tratamiento del dolor

Puede ser médico, endoscópico o quirúrgico

Tratamiento médico:

- Suspender consumo de alcohol y tabaco
- Analgésicos en forma escalonada:
 - AINEs
 - Tramadol 200 a 400 mg/ día
 - Combinaciones: tramadol + AINE, Tramadol + pregabalina 300 mg cada 12 hs. En ocasiones se aconseja agregar un modulador como amitriptilina o un inhibidor de la recaptación de serotonina a dosis bajas
 - Interconsulta con servicio de dolor

Tratamiento endoscópico:

- Incluye extracción de cálculos o dilatación de estenosis. Indicado cuando el diámetro del Wirsung es $\geq$ a 5 mm y la obstrucción se localiza en la cabeza del páncreas.
- Se puede realizar bloqueo del plexo solar guiado por imágenes (EE o TC) inyectando bupivacaina y un corticoide de depósito, como desventaja la acción dura pocos meses.

Tratamiento quirúrgico:

Indicado cuando el dolor no mejora con tratamiento médico ni endoscópico, o cuando no se puede descartar cáncer. Puede ser derivación biliodigestiva o anastomosis latero-lateral entre el Wirsung y yeyuno

Tratamiento de la maladigestión

- Reemplazo enzimático: 50.000 U de lipasa con el almuerzo y cena más 25.000 U con el desayuno y merienda. Se aconseja administrarla durante la comida e inmediatamente al finalizar
- IBP a dosis estándar o doble

El control de la respuesta al tratamiento es clínico (desaparición de la diarrea y aumento de peso) y con **esteatocrito**. Si no hay mejoría realizar lo siguiente:

1. Agregar o duplicar dosis de IBP. Si no mejora
2. Aumentar dosis de enzimas pancreáticas. Si no mejora
3. Realizar tratamiento empírico para sobrecrecimiento bacteriano ya que es muy frecuente en pacientes con pancreatitis crónica. (metronidazol +/- ciprofloxacina por 10 días)

Tratamiento de la Diabetes

Dieta, actividad física, hipoglucemiantes orales, insulina.

Bibliografía

1. Forsmark CE. Management of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144 (6):1282-1291.
2. Whitcomb DC. What is personalized medicine and what, should it replace? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9 (7):418-424.
3. Etamad B; Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2011; 120 (3):682-707.
4. Clarke B, Slivka A, Tomizawa Y et al. Endoscopy therapy is effective for chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10 (7):795-802.
5. Khalid A, Whitcomb DC. Conservative treatment of chronic pancreatitis. Review in depth. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (9):943-949.
6. DiMaggio MJ, DiMaggio EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:487-497.
7. Nair RJ, Lawler L. Chronic Pancreatitis. *American Family Physician* 2007; 76 (11): 1679-1688.
8. Etamad B, Whitcomb DC. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments. *Gastroenterology* 2001; 120 (3):682-707.
9. n-Sandberg, AA, Hoemb D, rtur Gislason H. Pain management in chronic pancreatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2002, 14:957-970.
10. Laugier R, Grandval P. Interventional treatment of chronic pancreatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2002, 14 (9):951-955.
11. Lieb JG, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (7):706-719.
12. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (6): 733-750.
13. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A et.al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42 (6) :S381-S406.

PANCREATITIS IDIOPÁTICA Y RECURRENTE

Autores: Agustina Redondo, Roberto Barros, Nelson Condado

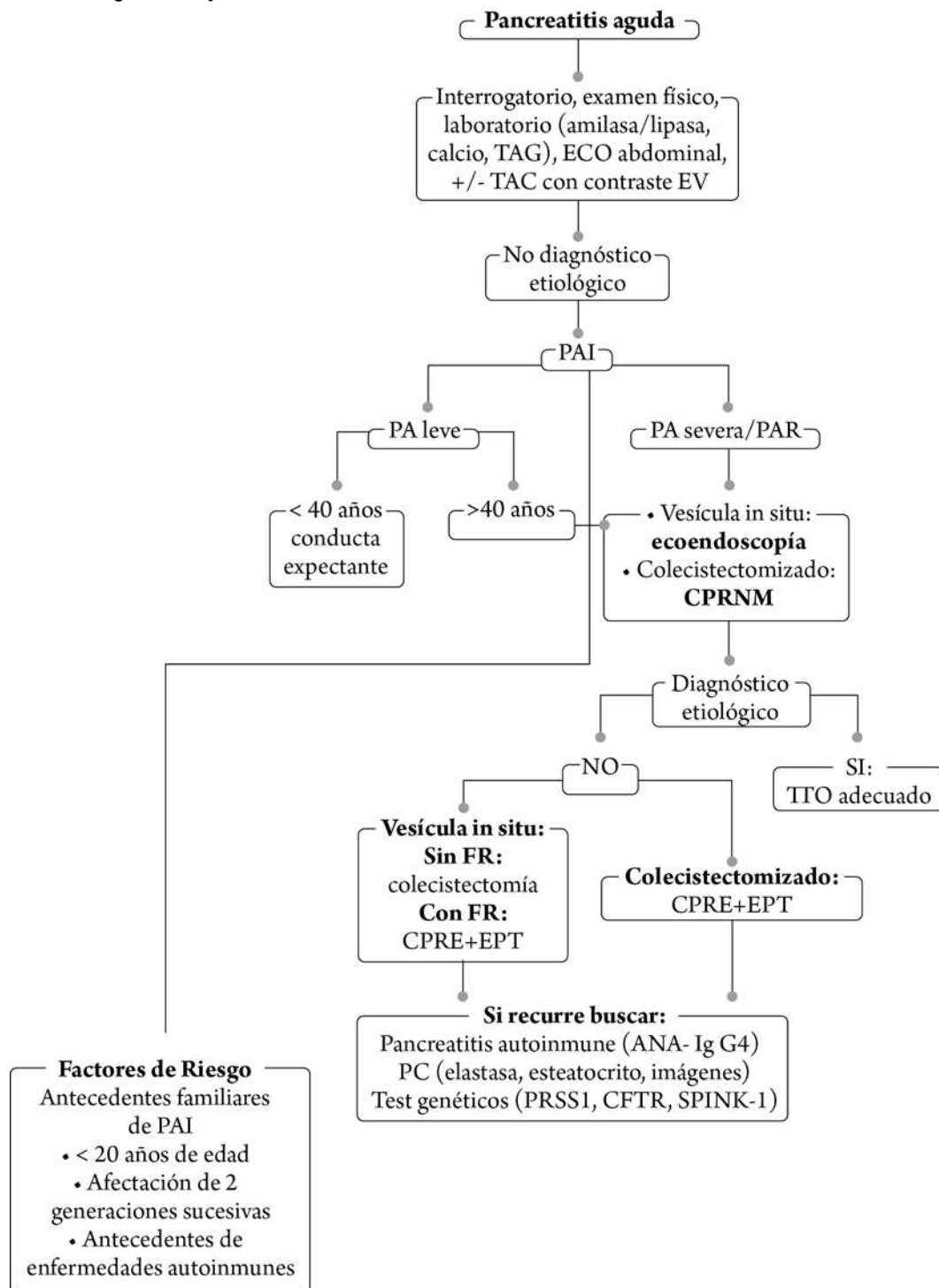
Definiciones

- Pancreatitis aguda recurrente (PAR): se define como dos o más episodios de pancreatitis aguda, independientemente de la causa que la origine.
Presenta gran trascendencia clínica, ya que luego de varios episodios de pancreatitis aguda el parénquima pancreático puede sufrir daños estructurales en forma permanente y evolucionar a pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática. Las causas más frecuentes de PAR son litiasis biliar y abuso de alcohol (> 80%).
- Pancreatitis aguda idiopática (PAI): definida por la imposibilidad de alcanzar un diagnóstico etiológico de un episodio de pancreatitis aguda tras una anamnesis detallada (incluyendo consumo de fármacos y antecedentes familiares de PA), examen físico, laboratorio (que incluya amilasa sérica, trigliceridemia y calcio sérico), ecografía de abdomen y TAC de abdomen con contraste.
Representan el 10-20% de todas las pancreatitis agudas.

Orientación etiológica

Forma de presentación	Etiología
Episodios previos de cólicos biliares y/o colangitis, aumento de transaminasas y/o bilirrubina durante el episodio	Origen Biliar
Antecedente de abuso de alcohol (10-20 años)	Alcohol
Consumo de medicamentos que puedan causar pancreatitis (macrólidos, metronidazol, AZA, 6 mercaptopurina, estrógenos, AINES)	Fármacos
Obesidad, suero viscoso ("lechoso")	Hipertrigliceridemia
CPRE reciente, cirugía o trauma abdominal	Post-traumática o iatrogénica
Shock hemorrágico, cirugía vascular reciente, angiografía, <i>by pass</i> arterio-coronario	Origen vascular
Desordenes endocrinológicos	Hipercalcemia
Hipertensión arterial, proteinuria, mononeuropatía, lesiones dérmicas	PAN (panarteritis nodosa)
Joven con antecedentes de asma, afectación de vía aérea superior y PAR	Fibrosis quística
PAR sin causa evidente	microlitiasis / barro biliar / disfunción del esfínter de Oddi (DEO)
Niños con PAR	Anomalías estructurales (páncreas divisum, quiste o estenosis de colédoco)

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento



- En los pacientes que poseen vesícula **in situ** las microlitiasis (definidas como aquellos litos <3 mm de diámetro) y la presencia de barro biliar, representan más del 70% de las causas de pancreatitis aguda recurrente e idiopática. Es por eso que en estos pacientes el método de estudio por imágenes que se aconseja en primer término (si existe disponibilidad) es la ecoendoscopia ya que posee una sensibilidad de 95% y una especificidad de 97% para el diagnóstico de litiasis menores a 5 mm
- En los pacientes **colecistectomizados** las causas de PAAR son principalmente el páncreas divisum, la DEO y la pancreatitis crónica. Es por esto que en este tipo de pacientes se recomienda hacer colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRMN) como método de imagen inicial. En este caso la microlitiasis como causa de PAAR es < al 20%.

¿Cuándo realizar la ecoendoscopia en un paciente con vesícula in situ que presenta PAR?

Se realiza 4 semanas después del alta hospitalaria del paciente para asegurarse la resolución completa de las alteraciones agudas del parénquima.

Manometría del esfínter de Oddi: no está recomendada dado el riesgo de pancreatitis aguda asociada.

Estudio de microcristales en el sedimento biliar (microscopía): se realiza por aspiración de contenido biliar duodenal posterior a ingesta de colecistoquinéticos. Debido a que es posible realizarlo solo en centros avanzados y de referencia, no es considerado un método diagnóstico de rutina en la PARI, además suele presentar alta tasa de falsos negativos.

Conducta

- **PAI leve en < 40 años:** se prefiere mantener una postura conservadora con control evolutivo clínico y ecográfico sin realizar exploraciones invasivas, debido a la baja morbilidad que presentan y el dudoso beneficio a largo plazo debido a la baja probabilidad de un segundo episodio.
- **PAI leve en > 40 años:** está recomendado un estudio más exhaustivo ya que es obligatorio descartar el cáncer de páncreas, los tumores ampulares y periampulares y neoplasias quísticas pancreáticas como causa de PAR.
- **PAI severa / PAR:** está indicada la aplicación de distintos procedimientos diagnósticos y terapéuticos ya que hay una relación costo-beneficio aceptable para el paciente.

Bibliografía

1. Chow WK, Peng YP. Is idiopathic recurrent pancreatitis attributed to small stones? *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5(5): 273-274.
2. Vila J. Endoscopic ultrasonography and idiopathic acute pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2010 16; 2(4):107-111.
3. Lucide V, Alghisi F, Dall'Oglio L. et al The etiology of acute recurrent pancreatitis in children. *Pancreas* 2011; 40:517-521.
4. Repiso Ortega A, Gomez-Rodriguez R, Romero M, et al Prospective Comparison of Endoscopic ultrasonography and Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in the Etiological Diagnosis of "Idiopathic" Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2011;40(2)
5. Papachristow G, Topozian M. Idiopathic recurrent pancreatitis: an EUS based management approach. *Gastrointestinal endoscopy* 2011;73:1155-1158.
6. Sajith K, Chacko A., Dutta K. Recurrent acute pancreatitis clinical profile and an approach to diagnosis. *Dig Dis Sci*. 2010; 55:3610-3616.
7. Steinberg W. Should the Sphincter of Oddi be Measured in Patients with Idiopathic Recurrent Acute Pancreatitis, and should Sphincterotomy be Performed if the Pressure is High? *Pancreas* 2003;27(2).
8. Della Giustina F, Roque Sáenz F, Glasinovic R. J.C, et al. Cristales biliares en Pancreatitis Aguda Idiopática (PAI) *Gastr Latinoam* 2006; 17:52-58.
9. Kihyuk Lee J, Enn R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13(47): 6296-6313.
10. Somogyi L, Martin S, Ulrich C et al Recurrent Acute Pancreatitis: An Algorithmic Approach to Identification and Elimination of Inciting Factors. *Gastroenterology* 2001;120:708-717.
11. González Galilea A, Naranjo Rodríguez A y M. Valle García Sánchez. Pancreatitis aguda idiopática y recurrente. *Rev And Pat Digest*, 2002;25
12. Draganov P and Forsmark C "Idiopathic" Pancreatitis. Clinical Management. *Gastroenterology* 2005;128:756-763

LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS

Autores: Sebastián A. Carrica, Martín Yantorno

Clasificación

- Pseudoquiste (inflamatorios, postraumáticos)
- Neoplásicos (tumores quísticos, linfoma, metástasis)
- Parasitarios (hidatídico, amebiano, cisticercosis)
- Congénitos (fibrosis quística, Von Hippel Lindau, enfermedad poliquística, quiste coledociano intrapancreático)

Manejo de lesiones quísticas pancreáticas

- Interrogar sobre antecedentes de pancreatitis, traumatismos, forma de presentación
- Definir tamaño y localización
- Luego de estudio inicial (ecografía) realizar tomografía computada (TC) helicoidal con protocolo para páncreas
- Evaluar si es uni o multiloculado, microquístico, presencia de calcificaciones, si tiene componente sólido, nódulo de pared, evaluación de contenido y relación con ducto pancreático
- Determinar presencia de adenopatías o metástasis a distancia
- Colangio-RMN/CPRE con cepillado
- Ecoendoscopia con punción y aspiración del líquido quístico
 - Diferenciar neoplasia quística de otras variantes de lesiones quísticas
 - Citoquímico: citología, amilasa, antígeno carcinoembrionario (CEA) y Ca 19.9
 - En caso de contar con poca cantidad de líquido (<1 ml), se recomienda priorizar la determinación de CEA

Pseudoquiste de páncreas (PQ)

Es una colección líquida de fluido pancreático rico en enzimas rodeado de una pared bien definida de tejido fibroso o de granulación no epitelizada.

Algunos autores sugieren que el diagnóstico de PQ sólo puede asegurarse cuando una colección líquida pancreática persiste por más de 4-6 semanas.

Epidemiología

- Comprenden más del 80% de las lesiones quísticas del páncreas
- Pueden asociarse a PA o PC (con o sin de episodio de PA)

Características de PQ Pancreáticos		
	Pancreatitis aguda	Pancreatitis crónica
Frecuencia	5-16%	20-38% (más frecuente en etiología alcohólica)
Localización	Cuerpo	Cabeza
Comunicación con ducto pancreático y abombamiento	20-25%	50%
Resolución espontánea	30-50% en 6 semanas	Infrecuente

- Generalmente son únicos (los múltiples se asocian a pancreatitis alcohólica) intra o perip pancreáticos.

Manifestaciones clínicas

Dependen principalmente de la localización y el tamaño del PQ.

Pueden ser asintomáticos o manifestarse como:

- Dolor abdominal, náuseas, vómitos
- Obstrucción del tracto de salida: saciedad precoz, pérdida de peso
- Obstrucción biliar: ictericia, coluria
- Variantes complicadas: síndrome febril/sepsis, abdomen agudo/hipotensión arterial/shock hipovolémico, disnea (derrame pleural izquierdo), ascitis pancreática, hemorragia digestiva alta (por várices gástricas secundarias a trombosis de la vena esplénica)

Diagnóstico

- Sospecha clínica:
 - dolor abdominal persistente tras un episodio de PA
 - recurrencia del dolor abdominal tras resolución clínica inicial de una PA
 - elevación persistente de amilasa en sangre y orina tras episodio de PA
 - aparición de masa abdominal palpable tras episodio de PA o trauma pancreático
- Imágenes:
 - Ecografía abdominal (Sensibilidad 70-90%): es el primer estudio a realizar ante sospecha de PQ. Es operador dependiente, el páncreas puede visualizarse en sólo 80% de los casos
 - TC de abdomen con contraste oral y endovenoso (S82-100%, E98%, VPN 93%): establece localización, grosor de la pared, contenido y su relación con los vasos arteriales
 - Ecoendoscopia (EUS) que puede complementarse con punción con aguja fina (útil para diagnóstico diferencial de tumores quísticos). Se considera de mayor sensibilidad que TC para PQ <2 cm
 - Colangiopancreatografía por RNM (S70-92%): permitiría localizar comunicación entre el PQ y el ducto principal

Indicaciones de drenaje

- PQ sintomáticos: náuseas/vómitos, saciedad, dolor abdominal
- PQ complicados: infectados, obstrucción biliar, obstrucción del tracto de salida gástrica o duodenal, hemorragia en PQ y fístula pancreático-pleural
- PQ asintomáticos: tendencia a crecimiento, en los que no se puede descartar naturaleza neoplásica de la lesión

En paciente con PQ asintomáticos, no complicados y aquellos con tamaño decreciente se recomienda manejo expectante.

Tipos de abordaje

- Endoscópico: es la forma recomendada de drenaje. Existen ciertas condiciones para su realización: cápsula madura (pared 4-10 mm), abombamiento de la pared o distancia <10 mm, evaluación con TC de abdomen a fin de descartar pseudoaneurismas o HTP. Puede realizarse por:

a) Vía transpapilar con CPRE: es la vía indicada en casos de comunicación documentada con el ducto pancreático o de disrupción del mismo, obstrucción de vía biliar o PQ <5 cm.

Técnica:

- Profilaxis antibiótica con ATB de amplio espectro
- Realizar esfinterotomía del ducto pancreático
- Pasar guía hidrofílica
- Colocar prótesis de 5 o 7F
- Colocar drenaje nasoquístico transpapilar en caso de contenido heterogéneo (detritus, necrosis)
- Las prótesis pueden recambiarse cada 6-8 semanas hasta el drenaje completo (media de resolución es de 4 meses)

b) Vía transmural: a través del estómago o duodeno (transgástrico o transduodenal). La EUS se encuentra especialmente indicada en casos de hipertensión portal (HTP) o en los casos en donde no se evidencie un abombamiento significativo en estómago o duodeno por el PQ.

Técnica:

- Profilaxis antibiótica con ATB de amplio espectro
- Localizar el sitio de mayor abombamiento y realizar punción con aguja o cuchillo (con o sin corriente)
- Insertar guía hidrofílica
- En algunos casos es necesario realizar dilatación de la anastomosis con balón
- Colocar catéter doble pig-tail o prótesis metálicas cubiertas a fin de preservar la integridad de la anastomosis

Eficacia: tiene una tasa de eficacia del 94%, con una recurrencia del 9 al 15%.

Complicaciones: hemorragia del PQ, infección y en los casos de drenaje transpapilar las complicaciones relacionadas a CPRE.

- **Quirúrgico:** reservado para PQ complicados o con pared inmadura, asociado a estenosis del ducto pancreático, asociado a quistes neoplásicos.

Eficacia: Tienen mayor morbimortalidad que el abordaje endoscópico.

Complicaciones: del 15-24%, con una recurrencia del 6%.

- **Percutáneo:** es una alternativa para casos de PQ agudos con necesidad de intervención precoz y pobres candidatos quirúrgicos, ya que este método no precisa la madurez de la pared del PQ.

Eficacia: tasa de eficacia 84%, con una recurrencia del 7%, complicaciones en 18% de los casos. El éxito es mayor (94-96%) en PQ secundarios a PA (tipo I) y PA sobre PC (tipo II), pero no así en secundarios a PC (tipo III).

Actualmente la tendencia mundial es realizar el abordaje terapéutico de los pseudoquistes con ecoendoscopia.

Tumores quísticos del páncreas (TQP)

Constituyen el 10% de las lesiones quísticas del páncreas y el 1% de los tumores.

Son diagnosticadas cada vez con mayor frecuencia como hallazgo en estudios por imágenes planteando un desafío diagnóstico. El 90% de ellos son cistoadenomas serosos, neoplasia quística mucinosas, tumor mucinoso papilar intraductal (TMPI) y neoplasias sólidas pseudopapilares.

El tratamiento y el pronóstico dependen del tipo tumoral y de la presencia de sintomatología.

Cistoadenoma seroso

- Es un tumor benigno que supone el 16% de los TQP. Es más frecuente en mujeres (75%), con una media de presentación de 62 años
- Generalmente asintomático y de hallazgo incidental
- **Características:**
 - No comunica con el Wirsung
 - Pueden ser microquísticos (60%), macroquísticos (30%) o asociado a von Hippel-Lindau (10%)
 - Puede tener una cicatriz central (38%-patognomónico-), ser polilobulado (aspecto en “panal de abejas”), revestido por células cuboideas
 - Se ubican en cualquier lugar del páncreas
 - Puede tener aspecto sólido si tiene gran contenido estromal
 - No tiene potencial maligno
- **Tratamiento quirúrgico:** sólo en las formas sintomáticas o cuando no se puede diferenciar con otras lesiones.
- **Seguimiento:** no es necesario.

Neoplasia quística mucinosa

- Representan el 25% de los TQP, afectando generalmente a mujeres (95%), alrededor de los 45-48 años.
- Son tumores voluminosos, por lo que son más sintomáticos que los serosos
- **Características:**
 - Multiloculados, con un tamaño promedio > 5 cm
 - No tienen comunicación con el ducto, aunque pueden desviarlo
 - Pueden tener calcificaciones periféricas (aspecto en “cáscara de huevo”), revestido por células cilíndricas, con un estroma tipo ovárico
 - Se localizan con más frecuencia en cuerpo y cola (95%)
 - El riesgo de malignidad es de 18%, son factores predictores el tamaño >4 cm y la presencia de nódulos
- **Tratamiento quirúrgico:** es la indicación, aunque las lesiones < 4 cm pueden ser controlados como TMPI de ramos secundarios.
- **Seguimiento (luego de la resección):** es casos benignos no es necesario, en caso malignos según las recomendaciones de cáncer de páncreas.
- **Pronóstico:** supervivencia a 5 años de 72% en las formas malignas.

Tumor mucinoso papilar intraductal (TMPI)

- Afecta con mayor frecuencia a hombres (3:1) con edad media de 66 años.
- La mayoría son sintomáticos (dolor abdominal, pérdida de peso, ictericia, pancreatitis aguda)

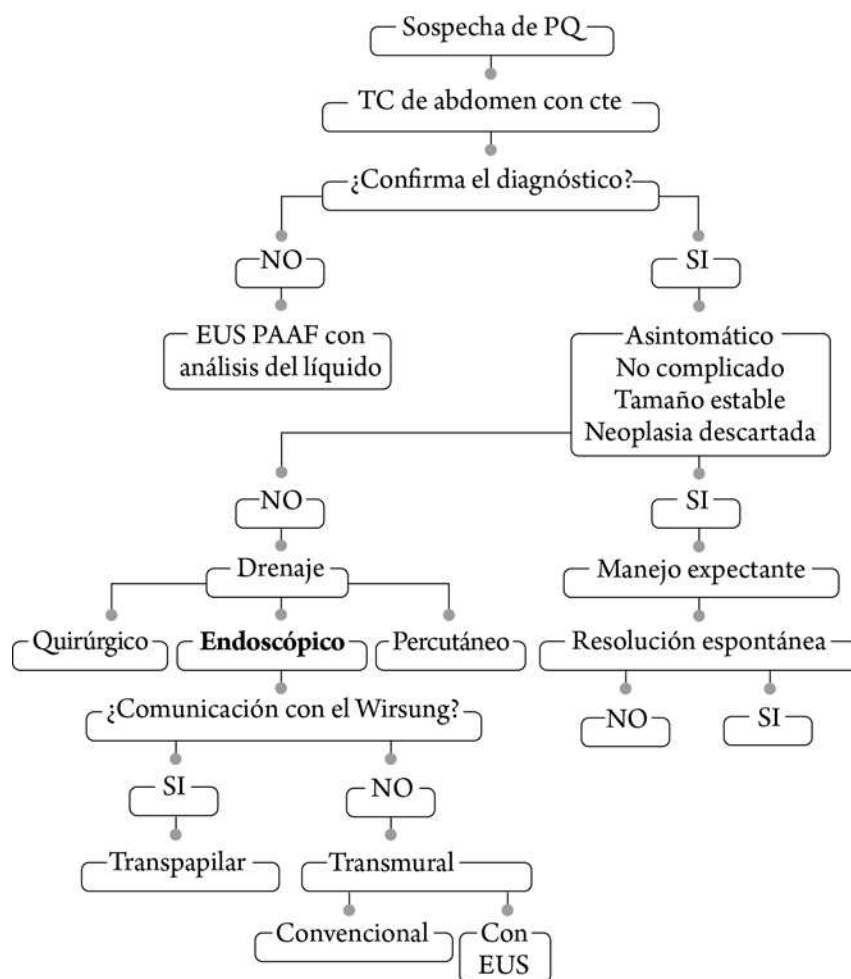
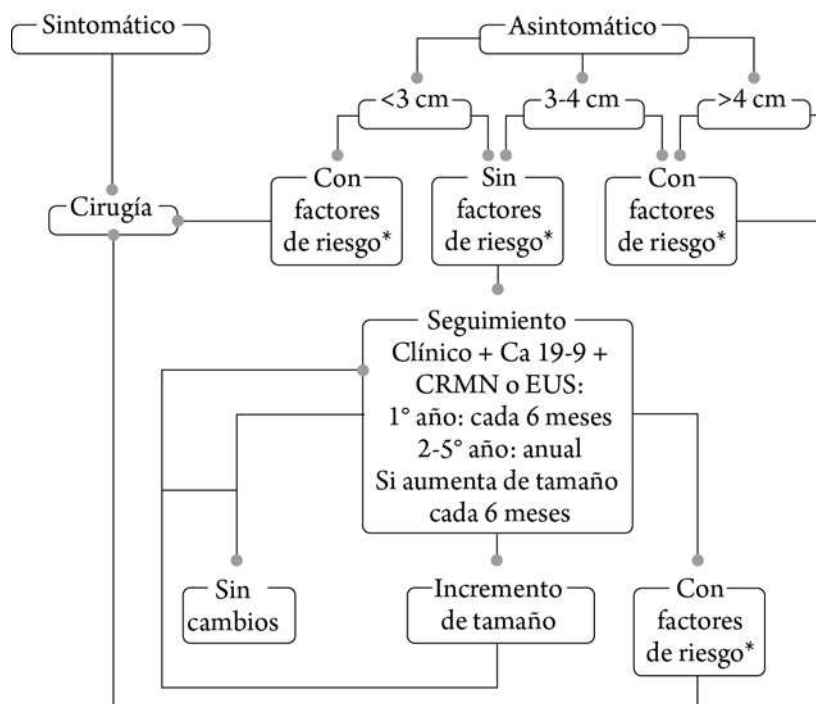
- Características:
 - Proliferación de células mucinosas con hiperproducción de moco
 - Puede afectar al ducto principal (tipo I, en cabeza, 65%), a ramos secundarios (tipo II, en proceso uncinado, imagen en “racimos de uva”) o mixto (tipo III)
 - El tipo I y III se localizan frecuentemente (66%) en cabeza y proceso uncinado y se asocian a dilatación del conducto de Wirsung >6 mm, el tipo II tiene alta frecuencia de la forma multifocal (21-41%)
 - Histología: tipo intestinal, tipo gástrico (la mayoría de los tipo II), oncocítico y pancreatobiliar
 - Riesgo de malignidad: en tipo I y III es >65%, en cambio en tipo II es 25%
 - Factores de riesgo de malignidad: dilatación del conducto de Wirsung >6 mm y nódulos murales
 - En la duodenoscopia puede observarse una papila abombada con salida de material mucoide
- Tratamiento quirúrgico: En los tipos I y III se debe realizar pancreatectomía parcial con biopsias por congelación intraoperatorias para determinar el estado de los márgenes de resección. Para los casos de lesiones tipo II se recomienda ver tabla de “manejo de TMPI tipo II” a continuación. En estos últimos casos la indicación es la pancreatectomía parcial, aunque en la formas multifocales se debe reseccionar la lesión con mayor sospecha de malignidad (la pancreatectomía completa está desaconsejada).
- Seguimiento: en todos los casos con tratamiento operatorio o no
- Pronóstico: recurrencia 5-10%

Neoplasia pseudopapilar sólida (Tumor de Franz)

- Es una entidad rara (<4%) que afecta generalmente a mujeres jóvenes (>80%), entre los 30-38 años.
- Cursa en forma asintomática.
- Características:
 - Cápsula gruesa vascularizada
 - Células PAS+
 - Pueden localizarse en cualquier sector, más frecuentes en la cola
 - Estructuras sólidas y quísticas
 - Riesgo de malignidad: se estima en 15%
 - Metástasis hepáticas y peritoneales en 5-15%
- Tratamiento quirúrgico (pancreatectomía distal)
- Seguimiento (luego de la cirugía): de por vida
- Pronóstico: 95% a 5 años en pacientes operados

Análisis del líquido para diferenciación de lesiones quísticas

	Pseudoquiste	Seroso	Mucinoso	TMPI
Amilasa (U/L)	Alto, > 2000 (<250 lo excluye)	Bajo	Bajo	Alto
CEA (ng/ml)	<5	<5	>800	5-800, variable
CA 19-9 (U/ml)	<37	<37	variable	Variable
Mucina	negativo	negativo	positivo	positivo
Citología	Células inflamatorias	Células cargadas con glucógeno	Células mucinosas o atípicas	Epitelio papilar ductal

Algoritmo para el manejo de pseudoquistes de páncreas**Algoritmo para el manejo de TMPI tipo II**

Adaptado de: Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. Dig Liver Dis. 2013 (Epub ahead of print).

*Factores de Riesgo: dilatación del conducto de Wirsung >6 mm y nódulos murales.

Bibliografía

1. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013 (Epub ahead of print)
2. Farrell JJ, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1303-15
3. Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatol*. 2013 Jan-Feb;13(1):48-57
4. Zamboni G, Hirabayashi K, Castelli P et al. Precancerous lesions of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Apr;27(2):299-322
5. Draganov P et al. Cystic neoplasms of the pancreas: A diagnostic challenge. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (1): 48-54
6. Barthet M et al. Clinical usefulness of a treatment algorithm for pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2008;67: 245-52
7. Kim KO, Kim TN. Acute pancreatic pseudocyst: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Pancreas*. 2012 May;41(4):577-81
8. Jacobson BC, Baron TH, Adler D et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2005 Mar;61(3):363-70
9. Kato S, Katanuma A, Maguchi H et al. Efficacy, Safety, and Long-Term Follow-Up Results of EUS-Guided Transmural Drainage for Pancreatic Pseudocyst. *Diagn Ther Endosc*. 2013 (Epub 2013 Mar 10)
10. Federle MP, McGrath KM. Cystic neoplasms of the pancreas. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Jun;36(2):365-76
11. Giovannini M. What is the best endoscopic treatment for pancreatic pseudocysts?. *Gastrointestinal endoscopy* 2006; 4:620-623.
12. Draganov P. Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol* 2009; 15(1): 38-47
13. Vila JJ, Carral D, Fernández-Urien I. Pancreatic pseudocyst drainage guided by endoscopic ultrasound. *World J Gastrointest Endosc*. 2010 Jun 16;2(6):193-7
14. Cannon J et al. Diagnosis and management of pancreatic pseudocysts: what is the evidence? *J Am Coll Surg* 2009; 3: 386-393.

CÁNCER DE PÁNCREAS

Autores: María Laura Garbi, Martín Yantorno, Nelson Condado

Neoplasias pancreáticas – Clasificación

- Tumores sólidos: constituyen el 95% de las lesiones. Pueden ser:
 - Del páncreas exócrino: adenocarcinoma (90%), pancreatoblastoma
 - Del páncreas endócrino: insulinoma, gastrinoma, glucagonoma
 - Mesenquimáticos: linfoma, liposarcoma, leiomioma
 - Metástasis: mama, pulmón, melanoma, riñón
- Tumores quísticos (5%) (ver capítulo correspondiente)

Adenocarcinoma de Páncreas – Generalidades

- En Estados Unidos es el cuarto cáncer gastrointestinal más frecuente; en Europa es el décimo en frecuencia
- El 95% de los pacientes fallecen por causa de la enfermedad
- La sobrevida a los 5 años es <5%
- Incidencia similar entre hombre y mujeres (♂ 1.3 ♀:1)
- Es raro antes de los 45 años, aumentando la incidencia exponencialmente luego de la 7ª década de la vida
- La amplia mayoría se diagnostica en estadios avanzados: solo el 10-20% está localizado al momento del diagnóstico
- Debe ser abordado por un equipo multidisciplinario: gastroenterólogos, clínicos, cirujanos, oncólogos, radiólogos, patólogos y nutricionistas

Factores de riesgo

- **Hereditarios:**
 - Historia familiar de cáncer de páncreas (8-10%). Se presentan a edad más temprana
 - Historia familiar de pancreatitis crónica (PC hereditaria): riesgo de 40% a los 70 años
- **Síndromes clínicos:**
 - Peutz-Jeghers, Poliposis Adenomatosa Familiar, Síndrome de Lynch
 - DBT, sin historia familiar: cáncer de páncreas puede aparecer a los 2 años
 - Pancreatitis crónica
- **Ambientales:**
 - Tabaquismo: riesgo relativo 2.5
 - Otros (discutidos): dieta alta en grasa, OH, AINEs, obesidad, infección por H. pylori (cepa CagA)

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

- Dependen de la localización de la lesión: cabeza (60-70%), cuerpo (5-10%), cola (10-15%). Por su presentación tardía los de cola tienen mayor tamaño al momento del diagnóstico
- El dolor abdominal (por invasión de los plexos celíaco y mesentérico superior), y la ictericia son los síntomas más frecuentes.
- Según su localización
 - Cabeza: síntomas tempranos, ictericia indolora (50%). Signo de Courvoisier (vesícula palpable) en 30% (tumores periampulares)
 - Cuerpo y cola: asintomáticos; malestar abdominal, insuficiencia pancreática por obstrucción del Wirsung. El diagnóstico suele ser tardío, con enfermedad metastásica.
- Pancreatitis aguda en ancianos (debe sospechar cuando no existe otra causa que justifique el cuadro), trastornos psiquiátricos, prurito (asociado a colestasis), hemorragia u obstrucción del tracto de salida gástrico (por invasión duodenal), trombosis migratoria, paniculitis.

Laboratorio

- Parámetros de colestasis
- Hipertransaminasemia leve
- Lipasa y amilasa elevadas en obstrucción del Wirsung
- Marcadores tumorales: Muchos han sido estudiados, pero el más validado y clínicamente útil es el CA 19-9.
 - Tiene una sensibilidad del 80% y especificidad entre 80 y 90%, aumentando su valor según el tamaño tumoral
 - Se eleva en otros tumores (colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama) y también en colestasis y pancreatitis crónica
 - Hasta un 10% puede tener valores normales (antígeno Lewis negativo)
 - Niveles bajos de CA 19-9 pre y postquirúrgicos han demostrado correlación con mayor supervivencia
 - Se recomienda su medición prequirúrgica (si la bilirrubina es normal), en el postquirúrgico, previo a la neoadyuvancia y para seguimiento
 - Niveles superiores a 100 UI se asocian a enfermedad diseminada

Imágenes

- **Tomografía computada (TC) helicoidal** es el método mejor validado para el diagnóstico y estadificación en el cáncer de páncreas.
 - Tiene una sensibilidad mayor al 90% para el diagnóstico de tumor irresecable
 - El 70 a 85% de los pacientes diagnosticados como resecables, lo serán durante la cirugía
 - Tiene limitaciones en el diagnóstico de metástasis hepáticas o peritoneales pequeñas
 - Deberá ser un estudio multifase, con las correspondientes fases sin contraste, arterial, parénquima pancreático (arterial tardía) y venosa; con cortes finos
 - Es importante la relación de la lesión con los vasos mesentéricos y la diferencia de contraste entre el parénquima pancreático y el tumor en fase arterial tardía
- **Ecoendoscopia:** tiene una sensibilidad similar a TC, pero es superior para detección de lesiones pequeñas (<2 cm) y para determinar invasión vascular. Indicada cuando hay sospecha de lesión sin evidenciarse por TC o ante duda de resecabilidad, para evaluación de compromiso vascular. Permite la punción con aguja fina (PAAF) que tiene una sensibilidad 85-90%, con riesgo mínimo de siembra
- **RMN:** no tiene ventajas sobre TC (útil si hay contraindicación al contraste, o si en TC se visualiza agrandamiento indeterminado de la cabeza del páncreas)
- **CPRE:** permite realizar terapéutica (drenaje de vía biliar) ante colangitis, en forma preoperatoria en casos de demora quirúrgica o con intención paliativa. Puede evidenciar estenosis de colédoco y Wirsung – Signo de Doble Conducto (propio de tumores periampulares). Difícil obtener tejido para diagnóstico (< 50%). No permite estadificación.
- **Laparoscopia exploradora:** Su uso rutinario está discutido. Su utilidad depende de la calidad de los métodos por imágenes disponibles. Puede diagnosticar metástasis peritoneales y hepáticas pequeñas o invasión vascular no evidenciada por las imágenes. Un 20-25% de las lesiones resecables puede ser irresecables luego de la evaluación laparoscópica
- **Confirmación histológica:** no debe realizarse cuando el tumor es resecable ya que el resultado no cambia la conducta terapéutica. Indicada en:
 - Enfermedad irresecable, para realizar tratamiento oncológico (pacientes con performance status ≤ 2)
 - Enfermedad borderline resecable (véase más adelante), para protocolos de neoadyuvancia
 - Para diagnóstico diferencial de neoplasias pancreáticas que no son adenocarcinomas (linfoma, TNE, etc) los cuales tienen mejor pronóstico y tratamiento específico
 - Casos de duda diagnóstica (sospecha de pancreatitis crónica)

Es de preferencia el uso de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por Ecoendoscopia, ya que presenta mayor rédito diagnóstico, seguridad y menor riesgo de siembra. En caso de no encontrarse disponible, se recomienda utilizar punción percutánea bajo guía tomográfica.

Una biopsia negativa no deberá en ningún caso retrasar la conducta quirúrgica.

Estadificación

A pesar de existir el sistema basado en el tamaño, diseminación ganglionar y a distancia (TNM), el más utilizado en la práctica clínica se basa en las posibilidades terapéuticas, siendo la cirugía el único tratamiento con posibilidades de curación.

- **Tumor resecable**
 - Sin evidencia radiológica de distorsión de la vena mesentérica superior (VMS) o vena porta (VP)
 - Planos grasos no afectados alrededor del tronco celíaco, arteria hepática, vena mesentérica superior
 - Ausencia de metástasis
- **Borderline resecable**
 - Compromiso de la VMS o VP con distorsión, estrechamiento u oclusión con porciones proximal y distal libres, que permitan realizar anastomosis (reconstrucción vascular)
 - Compromiso de la arteria gastroduodenal sola o con segmento de la arteria hepática pero con el tronco celíaco libre
 - Compromiso de la arteria mesentérica superior (AMS) que no exceda en 180° de su circunferencia
- **Tumor irresecable**
 - Localmente avanzado
 - Compromiso mayor a 180° de la circunferencia de la AMS
 - Compromiso del tronco celíaco
 - Compromiso de la vena cava inferior o aorta
 - Oclusión de VP o VMS sin posibilidad de reconstrucción
- **Metastásico:** extensión a colon, bazo, epiplón, mesocolon, grandes vasos arteriales o venosos, otros territorios ganglionares o metástasis a distancia

NOTA: si bien estos criterios provienen de guías internacionales (en este caso se usa la propuesta por la NCCN 2013) basadas en centros de gran experiencia, en centros de menor experiencia quirúrgica el compromiso venoso parcial puede ser parámetro de irresecabilidad.

Tratamiento

Tumor resecable

La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo. Sólo 15% son candidatos quirúrgicos. Las tasas de éxito y de complicaciones están asociadas a la experiencia del centro (menores complicaciones con > 20 procedimientos anuales).

Expertos (NCCN) sugieren seleccionar a los pacientes candidatos a cirugía por la probabilidad de lograr márgenes de resección R0

La cirugía dependerá de la localización y tamaño tumoral

- Lesiones de cabeza: realizar duodenopancreatectomía cefálica –DPC- (cirugía de Whipple)
- La resección ganglionar no mejora la sobrevida
- Mortalidad 1-3%
- Cuerpo y cola:
 - Raramente son resecables por su presentación clínica tardía
 - Pancreatectomía subtotal +/- esplenectomía
 - Pancreatectomía total (en caso de compromiso extenso de la glándula) + resección segmentaria de intestino delgado, gastrectomía subtotal + colecistectomía + esplenectomía + linfadenectomía

El drenaje biliar prequirúrgico con prótesis plástica en pacientes con colestasis no mejora los resultados y aumenta el riesgo de infecciones, por lo que se recomienda en pacientes con colangitis o fiebre, prurito intenso, o si la cirugía se retrasará más de 1 semana.

Factores asociados a mejor supervivencia a largo plazo:

- Tamaño del tumor < 3 cm
- Sin invasión de ganglios linfáticos
- Bordes de resección libres de tumor (resección R0)

Adyuvancia

Ha demostrado mejorar la sobrevida libre de enfermedad. Se inicia entre 4-8 semanas luego del tratamiento quirúrgico. No hay un tratamiento estándar.

Se puede indicar quimiorradioterapia basada en Gemcitabine o fluoropiridinas (5-FU) o Quimioterapia sola, aunque generalmente se prefiere el uso de gemcitabine por su menor toxicidad.

Tumor borderline resecable**Neoadyuvancia**

La terapia neoadyuvante en estos pacientes mejora la sobrevida total.

Puede disminuir el tamaño tumoral, tratar las micrometástasis y lograr una mejor selección de los pacientes para la cirugía (enfermedad estable o respuesta al tratamiento)

Es necesaria la confirmación histológica previa para poder realizar el tratamiento, siendo la PAAF guiada por ecoendoscopia el método de elección, aunque la exploración laparoscópica con toma de biopsias constituye una opción.

Siempre que el paciente presente ictericia es necesario el drenaje de la vía biliar con colocación endoscópica de prótesis plástica.

No hay suficiente evidencia para recomendar un tratamiento estandarizado. La mayoría de las publicaciones plantean realizar quimiorradioterapia, pero la quimioterapia es una opción.

- Quimiorradioterapia con esquemas basados en capecitabina, 5-FU en infusión continua o gemcitabine
- Quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia (5-FU o Gemcitabine)

Luego del tratamiento neoadyuvante se reestadificará al paciente, considerando sólo candidatos a CIRUGÍA si se puede conseguir márgenes de resección R0. Idealmente se prefiere realizar la intervención dentro de las 4 a 8 semanas de finalizada la neoadyuvancia; después de este tiempo se puede realizar, pero la fibrosis inducida por la radioterapia puede hacer la técnica quirúrgica más dificultosa.

Adyuvancia

Su elección dependerá de la respuesta a la neoadyuvancia, y de la estadificación quirúrgica. Se considerará la adyuvancia sólo si el paciente se ha recuperado de la cirugía y si lógicamente, no hay evidencia de recurrencia o metástasis (evaluar al paciente con TC y CA 19-9). Se recomienda comenzar 4 a 8 semanas posteriores a la cirugía.

Enfermedad irresecable

El objetivo del tratamiento es la paliación y aumentar la sobrevida.

Realizar biopsia guiada por ecografía, TC o ecoendoscopia para confirmación histológica. La posibilidad de realizar tratamiento con fármacos oncológicos se apoya en el performance status (PS) del paciente.

- PS ≤2 (pacientes en reposo <50% del día): tratamiento con quimioterapia/quimiorradioterapia
- PS >2 (reposo >50% del día, incapacidad de realizar tareas cotidianas sin ayuda): tratamiento de soporte

Enfermedad localmente avanzada: Gemcitabine monoterapia o terapia de soporte

Enfermedad metastásica:

- Gemcitabine o FOLFIRINOX (5-FU + leucovorina + oxaliplatino + irinotecan). Esta última opción es de elección, aunque presenta más toxicidad
- Gemcitabine + Erlotinib (inhibidor de la tirosina-quinasa), única terapia "targeted" que ha demostrado mejorar la sobrevida y el tiempo libre de enfermedad (beneficio pequeño en el número total de pacientes)
- Capecitabine monoterapia
- Quimiorradioterapia en pacientes con muy buen PS, con un curso inicial del quimioterapia (2 a 6 ciclos) y continuar con quimiorradioterapia si no desarrollan metástasis

Tratamiento de soporte

Constituye un pilar fundamental del tratamiento, ya que la mayoría de los casos no llegan a una opción curativa.

- Durante la laparoscopia exploradora si el paciente es diagnosticado como irresecable se deberá tomar biopsias de la lesión, realizar anastomosis biliodigestiva, evaluar la posibilidad de realizar gastroenteroanastomosis y el bloqueo del plexo celíaco (principalmente en pacientes con requerimiento de altas dosis de analgésicos)
- Para el manejo de la obstrucción biliar hay distintas alternativas:

- Performance status ≤ 2 (sobrevida > 6 meses): derivación bilioentérica quirúrgica (asociado a gastroentero-anastomosis). Otras opciones: prótesis metálica autoexpandible, o plásticas con recambio cada 3 meses
- Performance > 2 (sobrevida < 3 meses): prótesis plástica de 10F con recambio periódico, drenaje percutáneo (ante imposibilidad del drenaje endoscópico)
- Obstrucción duodenal: el 15-20% lo desarrollan con la evolución.
- Pacientes en regular a mal estado general, PS > 2 (sobrevida esperada < 3 meses), colocar prótesis enteral autoexpandible
- Paciente en buen estado general, PS ≤ 2 , realizar by pass gástrico:
- Gastroenteroanastomosis con magnetos por vía endoscópica (disponible en nuestro Servicio, en el contexto de trabajo de investigación primero desarrollado en porcinos y actualmente llevado a cabo en pacientes con expectativa de vida de más de 2 meses)
- Gastroenteroanastomosis quirúrgica por vía laparoscópica o convencional
- Manejo del dolor: se recomienda el abordaje multidisciplinario con una unidad de cuidados paliativos. Se utiliza el tratamiento escalonado de la OMS: AINEs, opioides débiles (dextropropoxifeno, tramadol) y opioides fuertes (morfina); también se utilizan antidepresivos tricíclicos, gabapentín. En caso de dolor refractario puede recurrirse al bloqueo del plexo celíaco con alcohol (puede realizarse durante cirugía paliativa, percutáneo guiado por TC, o guiado por ecoendoscopia, siendo este último recomendado por algunos expertos por menor tasa de complicaciones)
- Malabsorción: reemplazo enzimático con 25.000 a 50.000 U de lipasa en cada comida (véase capítulo de pancreatitis crónica)

Seguimiento

Se realiza con medición del CA 19.9 y TC cada 3 meses durante los primeros 2 años, luego anualmente.

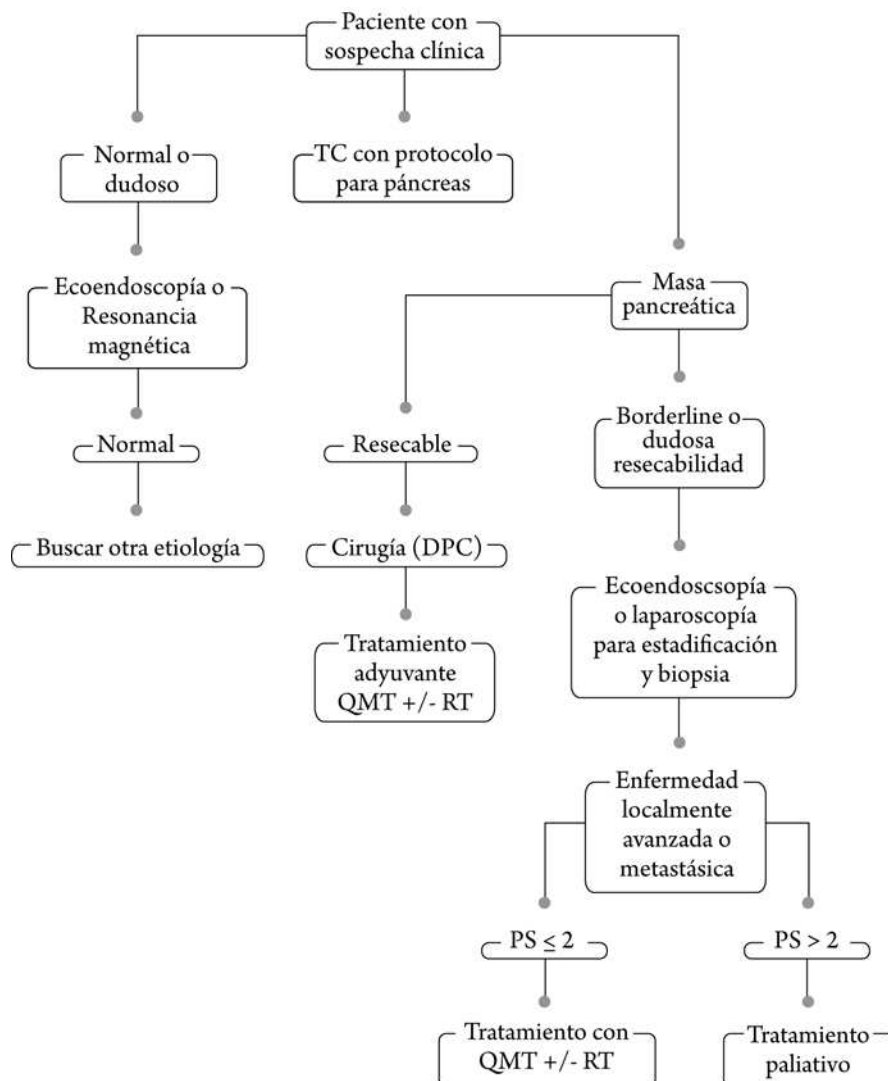
Recurrencia

Si la recurrencia ocurre luego de 6 meses del último tratamiento, se podrá utilizar el mismo esquema terapéutico. Si se produce dentro de los 6 meses, la recomendación, en caso de ser posible por PS, es utilizar un esquema no utilizado anteriormente.

Screening

No existen recomendaciones claras en cuanto a este punto. Grupos de expertos, en base a estudios que compararon hallazgos en RMN (33%), TC (11%) y ecoendoscopia (42%), en pacientes asintomáticos, con familiares de primer grado con cáncer de páncreas, recomiendan el uso de la Ecoendoscopia y/o pancreatoRMN en pacientes con riesgo aumentado:

- Familiares de primer grado de pacientes con cáncer de páncreas
- Síndrome de Peutz-Jeguer
- Portadores de mutaciones p16 o BRCA 2 con familiares afectados
- Síndrome de Lynch con 1 familiar afectado

Algoritmo de manejo propuesto para el cáncer de páncreas**Bibliografía**

1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology 2013.
2. Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, et al. Therapeutic Advances in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1316–1326
3. Yamaguchi K, Tanaka M and Committee for Revision of Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer of Japan Pancreas Society. EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer 2009 From the Japan Pancreas Society: A Synopsis. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(7):836–840.
4. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-17.
5. Moss RA, Lee C. Current and emerging therapies for the treatment of pancreatic cancer. *OncoTargets and Therapy* 2010;3: 111-127.
6. Cascinu S, Falconi M, Valentini V et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (5): 55-8.
7. Freitas D, Fernandez GS, Hoff PH, et al. Management of Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreatol* 2009;9:223-232.
8. Michaels AJ, Draganov PV. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007 July 14; 13(26): 3575-3580
9. Sanders et al. Endoscopic Palliation of Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 36: 455-476.
10. Srikureja W and Chang KJ. Endoscopic Palliation of Pancreatic Adenocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2005, 21:601-605

ABDOMEN AGUDO

Autor: José María Saleme

Introducción

El abdomen agudo (AA) es un síndrome referido al abdomen de comienzo gradual o repentino y cuya evolución rápidamente progresiva obliga a la consulta médica en las primeras horas consecutivas a su instalación, cuyo síntoma principal es el dolor, y que requiere un rápido diagnóstico y tratamiento.

- El dolor es un síntoma excluyente, espontáneo y generalmente exacerbado por la palpación. Sus síntomas acompañantes más frecuentes son los vómitos, la diarrea, la constipación, la melena y la proctorragia. A su vez, los signos acompañantes suelen ser: fiebre, defensa y/o contractura de la pared abdominal, meteorismo, taquicardia, taquipnea, oliguria e ictericia.
- Genera un número elevado de consultas en los nosocomios (5-15% de las consultas a servicios de emergencia), y representa un desafío diagnóstico.
- Existen diversas clasificaciones al respecto (tradicionalmente dividido en AA médico o *quirúrgico*).
- Obliga a diferenciar, a través de un ejercicio metódico de razonamiento, si el cuadro merece la atención urgente o no, como primera premisa. Del diagnóstico temprano correcto deriva una terapéutica eficaz y en tiempo útil, o sea, se debe anteponer la conducta por seguir a la exactitud diagnóstica.
- El “Abdomen Agudo Inespecífico”, que origina más del 53% de las consultas, es un diagnóstico de exclusión al que se arriba habiendo descartado las causas que requieran tratamiento médico o quirúrgico a través de las herramientas clínicas y métodos complementarios.

El juicio clínico-quirúrgico sigue siendo la herramienta más precisa a fin de llegar a un diagnóstico certero y temprano.

Clasificación General del Abdomen Agudo

- **De resolución médica:** neumonía, pleuresía, infarto agudo de miocardio (IAM), cetoacidosis diabética, pancreatitis, gastritis, gastroenterocolitis, enfermedad inflamatoria intestinal no complicada, colon irritable, adenitis mesentérica, infección urinaria, cólico renal, cólico biliar, retención aguda de orina, porfiria, insuficiencia suprarrenal aguda, púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome urémico hemolítico, leucemia-linfoma
- **Inflamatorio:** (más del 72% de las causas de abdomen agudo): apendicitis, colecistitis, salpingitis, diverticulitis, pancreatitis
- **Obstrutivo:** vólvulo de colon, intususcepción intestinal, cáncer colónico complicado, bridas y adherencias postoperatorias o postrradiación, fecaloma, bezoares
- **Hemorrágico:** embarazo ectópico complicado, quiste ovárico sangrante, aneurisma aórtico roto.
- **Isquémico:** oclusivo (accidente de placa, embolia arterial o venosa) y no oclusivo (sepsis, grandes quemados, bajo volumen minuto)
- **Perforativo:** úlcera gastroduodenal complicada, perforación instrumental, diverticulitis complicada, cuerpos extraños
- **Mixto:** el ejemplo clásico es la apendicitis perforada con peritonitis generalizada
- **Traumático:** por trauma cerrado o abierto
- **Postoperatorio:** si bien no es citado frecuentemente en las clasificaciones, es un abdomen agudo de difícil diagnóstico, dadas las características especiales del paciente operado, ya que se encuentra convaleciente, medicado con analgesia, muy frecuentemente con antibióticos y otras medicaciones, que pueden ocultar signos y síntomas. De ahí la dificultad para reconocer su etiología e instaurar un correcto tratamiento

Secuencia Metodológica

- *Historia Clínica completa:* anamnesis dirigida y examen físico que incluya desde el tórax, el abdomen hasta la región inguinal, sin olvidar el dorso, y tacto rectal y vaginal.
- Formular *hipótesis diagnósticas* sobre una agrupación sindrómica
- Realizar los *métodos complementarios* necesarios en función de la patología sospechada
- Tomar *decisiones terapéuticas* después de lograr asociar todas las herramientas previamente citadas

Elementos de la clínica a tener en cuenta

Existen elementos de la historia clínica que por su relevancia son determinantes en el momento de establecer los diagnósticos diferenciales, y consecuentemente, los estudios a solicitar:

- **Dolor:** forma de comienzo y evolución cronológica, localización y propagación, carácter, intensidad, signos y síntomas asociados, duración, posición del paciente en relación a las exacerbaciones del mismo, relación con ingesta de medicamentos y tóxicos de forma crónica (AINEs, antiespasmódicos, alcohol por ejemplo) y factores que modifican el síntoma
- **Antecedentes de enfermedad actual:** episodios previos similares, enfermedades asociadas, relación con últimas ingestas, consumo de tóxicos y medicamentos, ritmo catártico y menstrual, uso de métodos anticonceptivos y cirugías previas
- **Estado general y examen físico:** evaluar signos vitales, estado general, palidez cutaneomucosa, grado de hidratación, diuresis, estado del conciencia, posición antálgica. En cuanto al examen abdominal: abombamiento, distensión, borborigmo, timpanismo o matidez, defensa localizada o generalizada, contractura, ruidos hidroaéreos. Existen muy diversos signos descriptos a la palpación, percusión y auscultación, de gran valor semiológico

Elementos diagnósticos complementarios

En los exámenes complementarios se deben buscar datos que orienten a la etiología del cuadro:

- **En el laboratorio:** leucocitosis con desvío a la izquierda o leucopenia, anemia, hiperamilasemia (o lipasa si está disponible), sedimento urinario patológico, enzimas hepáticas aumentadas, glucosa, grupo y factor sanguíneos (por si requiere intervención quirúrgica), prueba de embarazo, enzimas cardíacas
- **En la radiología de tórax y abdomen:** block neumónico, neumotórax, fractura costal, asas intestinales distendidas, niveles hidroaéreos de intestino delgado y/o grueso, neumoperitoneo, neumoretroperitoneo, vólvulo sigmoideo, neumatosis intestinal, escoliosis patológica, cuerpos extraños, litiasis (hasta 30% de las vesiculares y 70% de las renales pueden observarse en una placa simple de abdomen)
- **En la ecografía:** presencia de líquido libre, densidad pancreática alterada, cálculos renales y biliares, masas anexiales, embarazo ectópico. La utilización de ecografía en el departamento de emergencias es una herramienta de gran utilidad en el *trauma abdominal* (*EcoFast*)
- **En la tomografía axial computada (TAC):** neumoperitoneo, retroneumoperitoneo (mejor evaluación del retroperitoneo), neumatosis intestinal, líquido libre, pancreatitis y sus complicaciones agudas, abscesos y tumores complicados. Constituye un método de gran utilidad para descartar distintos diagnósticos diferenciales
- **En otros métodos:** resonancia magnética, gammagrafía, angiografía, punción abdominal, punción percutánea guiada por ecografía o TAC, endoscopías alta y baja
- **Rol de la Laparoscopia:** permite la evaluación de la cavidad abdominal con lo cual mejora las tasas de exactitud diagnóstica en los cuadros de AA Inespecífico, disminuyendo el requerimiento de laparotomía

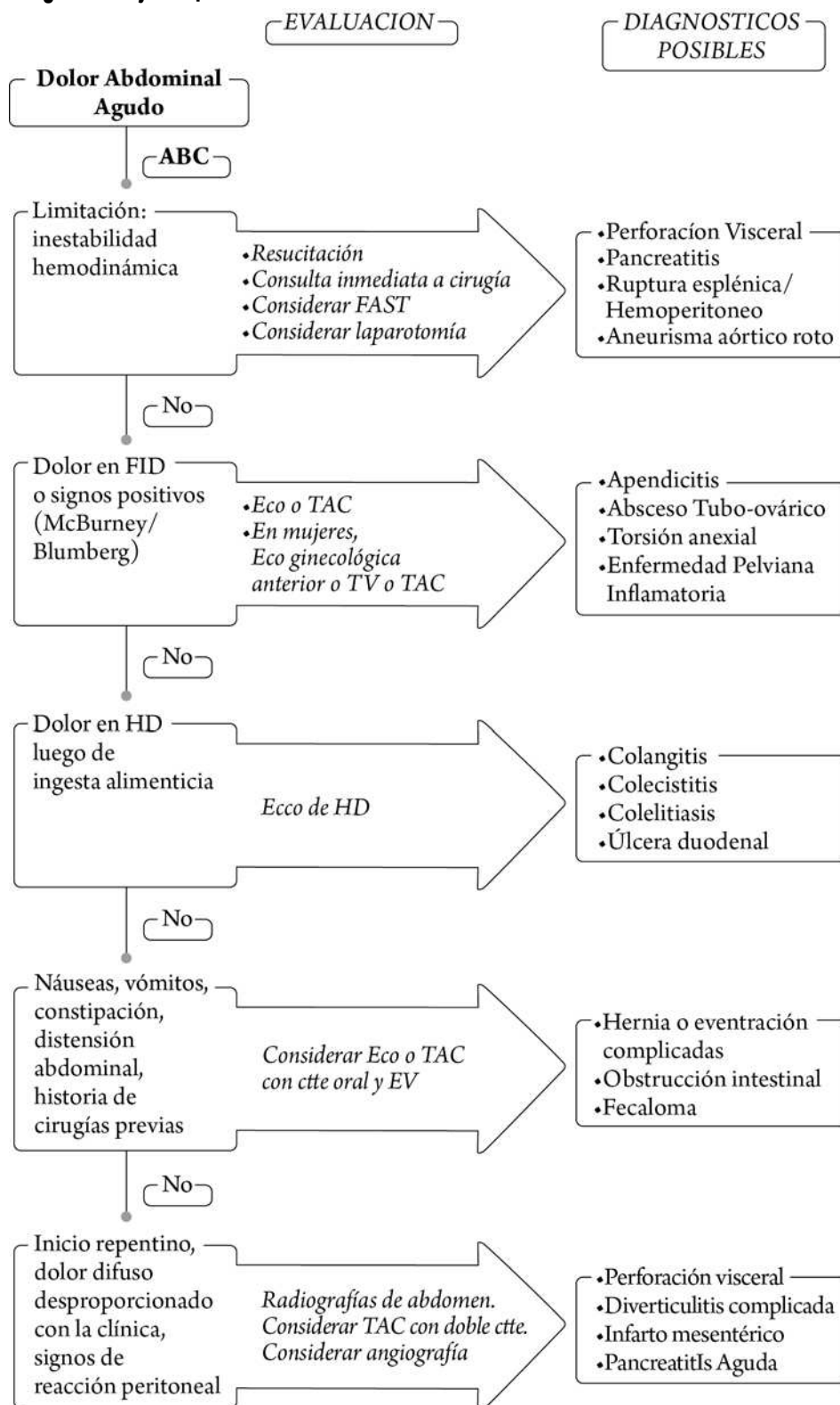
Conceptos a considerar

- Algunos cuadros torácicos (neumonía, hidrotórax complicado, IAM, pericarditis, rotura esofágica) pueden manifestarse como un cuadro abdominal
- Es importante determinar si el cuadro del paciente representa o no una urgencia médica. La exactitud del diagnóstico puede quedar en un segundo plano
- El cuadro nosológico de Abdomen Agudo Inespecífico es sumamente frecuente, aunque mantiene su lugar en cuanto a diagnóstico de descarte
- Las medidas de sostén (hidratación, vías endovenosas, oxigenoterapia) son un pilar fundamental en el manejo inicial del paciente
- La administración de analgésicos y otros medicamentos, a pesar del riesgo de oscurecer el diagnóstico etiológico, puede ser ofrecida al paciente, ya que el alivio sintomático no debe ser retardado innecesariamente.
- Un análisis deductivo de la presentación clínica del paciente en su totalidad es la herramienta más poderosa con que cuenta el médico. Por ello, esto, la secuencia cronológica de los hechos suele ser más demostrativa que la localización del dolor
- Los estudios complementarios son de utilidad siempre y cuando no posterguen una conducta terapéutica correctamente basada en el juicio clínico
- El abdomen agudo postoperatorio, el traumático, el que se presenta en pacientes especiales (niños, ancianos, discapacitados y embarazadas) requiere especial atención, ya que suelen presentarse con importantes variantes y puede requerir un manejo particular diferente.

ANTE UN PACIENTE QUE INGRESA AL SERVICIO DE URGENCIAS, LO PRIMERO ES EVALUAR EL ESTADO GENERAL Y, SEGÚN UNA PRIMERA IMPRESIÓN, DETERMINAR SI EL PACIENTE ESTA:

- Gravemente enfermo, corriendo riesgo su vida (emergencia).
- Razonablemente enfermo (urgencia).
- En regular estado general, cuadro que permite una evaluación detenida y con apoyo de otros profesionales.

Algoritmo Diagnóstico y Terapéutico



Bibliografía

1. Azzato F, Waisman H. *Abdomen Agudo*. 1era Ed. Argentina. Editorial Médica Panamericana; 2009.
2. Abdullah M, Firmansyah MA. Diagnostic approach and management of acute abdominal pain. *Acta Med Indones*. 2012;44(4):344-50.
3. Sarah L. Cartwright, Mark P et al. Evaluation of Acute Abdominal Pain in Adults. *Am Fam Physician*. 2008;77(7):971-978.
4. Claridge JA. Acute abdomen. *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2004:1219-1240
5. Liu JL, Wyatt JC. Systematic reviews of clinical decision tools for acute abdominal pain. *Health Technology Assessment* 2006; Vol. 10: No. 47
6. Millham FH. Acute abdominal pain. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 151-62. (45):222S-9.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICEAL

Autores: Agustina Redondo, Gustavo Correa

Introducción

- Las várices esofagogástricas se producen como consecuencia del aumento de la presión portal. El gradiente de presión venosa hepática (HVPG) necesario para la formación de várices es > 12 mmHg. (HVPG de 3-5 mmHg es normal y de 10 mmHg es predictor de la formación de várices)
- La hipertensión portal (HTP) puede ser de origen cirrótico (90%) o no cirrótico (10%)
- La hemorragia variceal gastroesofágica es una complicación severa de la HTP y es una de las principales causas de muerte en pacientes cirróticos
- El manejo de los pacientes con várices esofagogástricas incluye la prevención del primer episodio de sangrado (profilaxis primaria), el control de la hemorragia activa y la prevención del resangrado (profilaxis secundaria)

Epidemiología

- Estudios de prevalencia demuestran la presencia de várices esofagogástricas en aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis
- Las várices están presentes en el 40% de los pacientes cirróticos Child A y en el 85% de los pacientes Child B y C al momento del diagnóstico de la cirrosis
- La incidencia de aparición de várices es aproximadamente 8% por año
- El incremento de tamaño (várices chicas a várices grandes) es de 10 a 15% por año
- La tasa anual de sangrado variceal es de 5-15% (várices grandes 15% anual)
- De los pacientes que tienen un episodio de hemorragia variceal aguda, solo un 40% presenta cese espontáneo del mismo y el 90% cesa con tratamiento oportuno
- De los que reciben tratamiento oportuno, el 30% resangra durante la primera semana del episodio agudo (resangrado precoz). La mortalidad en cada caso es del 20%, medida a las 6 semanas del episodio agudo
- El 60% resangra durante el primer año del episodio agudo, con una mortalidad de 33%
- La cirrosis hepática de origen alcohólico es la principal causa de HTP en nuestro medio
- Los pacientes con Cirrosis Biliar Primaria desarrollan várices y sangrado variceal temprano en el curso de la enfermedad
- El 16% de los pacientes con HVC y fibrosis tienen várices

Todo paciente con diagnóstico presuntivo o confirmado de HTP debe ser evaluado endoscópicamente para detectar la existencia de várices esofagogástricas.

La ecoendoscopia (EUS) podría ser una herramienta útil ante dudas diagnósticas en várices gástricas y en el diagnóstico temprano de várices esofágicas a través de la evaluación de las venas perforantes y colaterales, aunque faltan estudios que avalen su eficacia.

La cápsula endoscópica podría ser útil para identificación de sitios de posible sangrado, aunque dados sus costos y su falta de capacidad terapéutica, su utilidad es muy limitada.

La presencia y tamaño de las mismas definirá el seguimiento endoscópico y la profilaxis primaria del sangrado.

Formas de Presentación Clínica

- Hematemesis
- Melenas
- Hematoquecia
- Descompensación hemodinámica

Manejo del sangrado variceal

Medidas Iniciales

1. Determinar la forma de presentación clínica.
2. Evaluar el estado hemodinámico: FC, TA, estado de consciencia, signos cutáneos de hipoperfusión (palidez, sudoración fría y piloerección).
3. Discriminar:
 - a) PACIENTE DESCOMPENSADO: Iniciar RESUCITACIÓN.
 - b) PACIENTE COMPENSADO: Interrogatorio y examen físico destinado a orientar el posible origen del sangrado.
4. Sonda nasogástrica (SNG) y lavado gástrico

Fundamentos:

 - a) Confirma el diagnóstico de hemorragia digestiva alta (HDA)
 - b) Evalúa la actividad del sangrado (sangre roja: sangrado activo; sangre oscura con coágulos: sangrado no activo)
 - c) Vacía el contenido gástrico, lo cual previene la broncoaspiración y facilita la visualización endoscópica
 - d) Retirar la sangre del estómago evita el aumento de la presión portal por hiperemia esplácnica
5. En pacientes con encefalopatía hepática grado III-IV realizar intubación orotraqueal antes de realizar la endoscopia digestiva alta diagnóstica y/o terapéutica
6. Elevación de la cabecera de la camilla de endoscopia a 45 grados, con el paciente en decúbito lateral (izquierdo) o dorsal. Estas medidas previenen la aspiración y permiten observar el techo gástrico durante la endoscopia
7. Obtener muestras de sangre: laboratorio, grupo y factor, cultivo (Hemocultivos x 2); si tiene ascitis: paracentesis diagnóstica (recuento celular total y diferencial y cultivo); urocultivo. En nuestro medio ante sospecha de HDA variceal solicitamos cultivos y la profilaxis antibiótica previa a la endoscopia se realiza con una dosis de cefalosporina de tercera generación (cefotaxime)

¿Cuándo sospechar que el origen del sangrado es por HTP?

- Antecedentes de ingesta crónica de alcohol: > 80 g/día en el hombre y más de 50 g/día en la mujer, por más de 10 años
- Estigmas de hepatopatía crónica o de hipertensión portal (hipertrofia parotídea, spiders, circulación colateral, distribución feminoide del vello pubiano, ascitis, ginecomastia)
- Paciente encefalopático
- Paciente cirrótico conocido

Conducta ante el paciente hemodinámicamente descompensado

- Colocar 2 vías periféricas cortas y gruesas, perfundir con solución fisiológica hasta estabilizar hemodinámicamente al paciente (evitar la expansión exagerada ya que esto aumenta la hipertensión portal).
- Pedir grupo, factor, compatibilidad, hematocrito, recuento de glóbulos blancos, plaquetas, tiempo de protombina, urea, creatinina y nomioionograma.
- Colocar sonda vesical para medir diuresis; objetivo: diuresis mayor o igual a 0.5 ml/kg/hora.
- Oxigenoterapia
- Transfundir sedimento globular durante el episodio agudo, si es necesario, para obtener un **Hto de 21-24% o Hb** de 7-8 g%.

Clasificación

• Várices Esofágicas (2 clasificaciones)

◦ Chicas: diámetro < 5 mm ◦ Grandes: diámetro > 5 mm	◦ Grado I: desaparecen con la insuflación ◦ Grado II: no desaparecen con la insuflación y ocupan menos de 1/3 de la luz ◦ Grado III: no desaparecen con la insuflación y ocupan más de 1/3 de la luz.

• Várices Esofagogástricas

- GOV 1: cuando se extienden hacia curvatura menor (continuidad de las VE)
- GOV 2: cuando se extienden hacia techo gástrico.

• **Várices Gástricas Aisladas**

- IGV 1: várices aisladas en techo gástrico (sospechar trombosis aislada de la vena esplénica).
- IGV 2: várices aisladas localizadas en cuerpo, antro, píloro o duodeno.

• **Gastropatía de HTP**

- Leve: mucosa eritematosa con patrón en mosaico.
- Severa: mucosa con patrón en mosaico y puntos rojos.

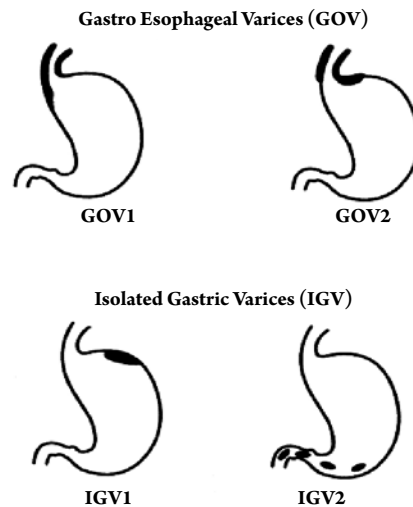


Figure 1. Classification of GV. From Sarin et al.⁸ with permission

Predictores de Sangrado por Várices

- Tamaño: a mayor tamaño, mayor riesgo
- Presencia de puntos rojos
- Hematoquiste
- Cirrosis descompensada o Child C

Predictores de Resangrado por Várices durante la Primer Semana del Episodio Agudo

- Sangrado activo durante la endoscopia y dificultad para controlar el mismo
- Cirrosis descompensada (Child B-C)
- Infección
- GPVH mayor a 20 mmHg

Child-Pugh C, MELD score ≥ 18 , falla para controlar el sangrado o resangrado precoz son las variables que predicen mortalidad a 6 semanas

Diagnóstico

El diagnóstico de HDA por várices esofágicas, se establece con certeza cuando durante la endoscopia se observa:

- Várice con sangrado activo
- Várice con signos de reciente sangrado (coágulo fresco, coágulo adherido, tapón plaquetario)
- Cuando en presencia de sangre fresca en la cavidad gástrica las várices son las únicas lesiones potencialmente sangrantes detectables por endoscopia

Tratamiento Hemostático

1. Farmacológico
 - a. Terlipresina
 - b. Octreótido
2. Endoscópico
 - a. Ligadura con bandas elásticas
 - b. Esclerosis
 - c. Cianoacrilato[®]
 - d. Prótesis metálicas autoexpandibles(*)

3. Balón de Sengstaken-Blakemore**4. Descompresión de la HTP**

- a. TIPS
- b. Shunts quirúrgicos

5. Transplante Hepático

(*) Si bien está descrito el uso de prótesis metálicas autoexpandible para el sangrado variceal no controlado, faltan más estudios y es una recomendación 4C según el Consenso de Baveno V. Podría considerarse como alternativa al tratamiento con TIPS en casos de hemorragia no controlada luego del tratamiento endoscópico y farmacológico.

1. Tratamiento farmacológico

- Los fármacos utilizados son: terlipresina, octreótido (ambos disponibles en nuestro medio), somatostatina y vasopresina
- Producen vasoconstricción esplácnica, disminución del flujo sanguíneo hepático y por lo tanto disminución de la presión portal
- En el consenso sobre HDA variceal (BAVENO V) se recomienda realizar bolos con drogas vasoactivas (terlipresina u octreótido) ante la sospecha de hemorragia variceal

Características y Modo de Administración**a) Terlipresina**

- Análogo sintético de la vasopresina que tiene una actividad biológica más prolongada y menos efectos adversos.
- Mayor costo que el octreótido
- Se utiliza en bolos EV de 2 mg cada 4 horas las primeras 48 horas y luego 1 mg cada 4 horas hasta completar 5 días para prevenir la recidiva hemorrágica precoz
- Es el único fármaco que, en comparación con placebo, ha conseguido reducir de forma significativa la mortalidad

b) Octreótido

- Análogo sintético de la somatostatina, mayor efecto vasoconstrictor local con menos efectos adversos
- Disminuye la hiperemia postprandial
- Está demostrada su utilidad en bolos
- Dosis en bolo: 50-100 mcg (hasta 300mcg) cada 5-7 min, seguido de infusión de 50 mcg/hora (1000 mcg/24hrs). Luego se rota a vía SC en dosis de 100 mcg cada 8 horas por 5 días.
- A pesar de que los últimos trabajos ponen en duda su efecto más allá de los 15 minutos y demuestran que produce taquifilaxia, está recomendado por el Consenso de Baveno V y sobre todo asociado a la terapéutica endoscópica

El tratamiento con fármacos vasoactivos debe iniciarse lo más pronto posible, incluso antes de la endoscopia diagnóstica, en todo paciente con sospecha de sangrado variceal y debe ser mantenido por 3-5 días incluso después de la endoscopia terapéutica.

2) Tratamiento Endoscópico**a) Ligadura Endoscópica Variceal (LEV)**

- Método endoscópico de hemostasia
- Fácil de realizar
- No operador dependiente
- Eficacia similar o mayor a la esclerosis, con menor tasa de complicaciones.

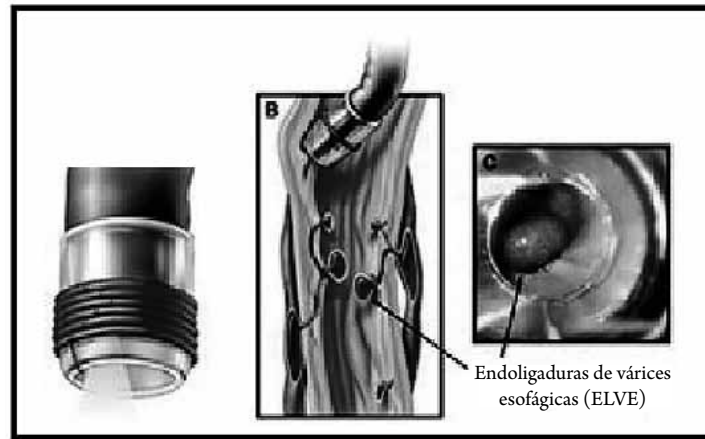


Figura 3. Dibujo estilizado describiendo la ELVE

Técnica:

1. Montar el dispositivo sobre el endoscopio
2. Apoyar el capuchón sobre la várice
3. Aspirar hasta que la várice tome contacto con la lente del endoscopio
4. Girar la rueda del dispositivo para desplazar la banda de goma
5. Estrangular la váriz
6. Comenzar siempre de la unión esofagogástrica hacia proximal (se comienza tratando el sitio de sangrado y luego se aplican ligaduras, desde la unión esofagogástrica, en forma ascendente y helicoidal en los cordones de las distintas caras de los 8-10 cm distales del esófago. Esta distribución de las bandas se realiza con el fin de no provocar estenosis)
7. Aplicar hasta un máximo de 6 bandas por sesión
8. Complicaciones más comunes: úlceras post-ligaduras, hemorragia a nivel de la escara, disfagia transitoria

En nuestro Servicio es el método de elección durante el episodio agudo asociado a drogas (octreótido o terlipresina), y también para la erradicación de varices esofágicas asociado a beta-bloqueantes no selectivos (BBNS, como propranolol).

b) Escleroterapia Endoscópica (E.E.)

- Se utiliza como sustancia esclerosante el polidocanol o también llamado aetoxiesclerol (AET®)
- Las ampollas vienen al 1% y 2%, las que vienen al 1% no se diluyen, las que están al 2%, se diluyen los 2 ml en 2 ml de solución fisiológica

Técnica:

1. Se detecta el sitio de sangrado
2. Se introduce por el canal de trabajo del endoscopio la aguja de esclerosis, y se realiza una inyección intravaricosa o paravaricosa
3. Se debe inyectar tanto AET como sea necesario para lograr la hemostasia (se pueden llegar a requerir volúmenes de hasta 15-30 ml)
4. Complicaciones más comunes: dolor torácico, disfagia transitoria, fiebre, úlcera post-escleroterapia, perforación esofágica, estenosis esofágica

c) Cianoacrilato (Histoacryl®)

- Es un adhesivo tisular
- Método hemostático de elección para el tratamiento de las várices gástricas
- Ampollas: 0.5 ml

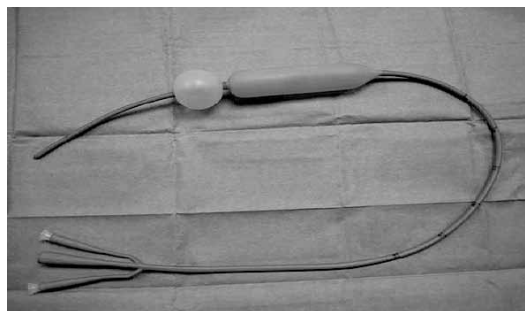
Técnica:

1. Preparar en una jeringa de 5 ml una alícuota de 1ml con 0.5 ml de lipiodol + 0.5 ml de cianoacrilato
2. Purgar la aguja con lipiodol
3. Visualizar la varix gástrica, mantener una distancia prudencial entre el endoscopio y la váriz para evitar la caída del cianoacrilato sobre el endoscopio
4. Punzar la várice y administrar cianoacrilato. Luego inyectar 1ml de agua destilada (que corresponde al espacio muerto de la aguja) para lograr introducir la mezcla de lipiodol y cianoacrilato dentro de la váriz

5. Perfundir la aguja con 2-3 ml de solución fisiológica sobre la cámara gástrica para limpiar la aguja
 6. Retirar conjuntamente el endoscopio manteniendo el extremo de la aguja afuera del endoscopio (no pasar la aguja por el canal)
 7. Limpiar el extremo del endoscopio y el extremo de la aguja con solución fisiológica y luego recién extraer la aguja
 8. Ingresar nuevamente a la cavidad gástrica y corroborar el control de la hemostasia y la induración de la várice. Si persisten zonas de induración de puede repetir el mismo procedimiento para inyectar otra alícuota.
 9. Antes del procedimiento nosotros recomendamos untar el endoscopio con silicona
 10. Complicaciones: fiebre, dolor abdominal, embolismo cerebral, pulmonar, portal (*), absceso retroperitoneal, infarto esplénico, trombosis de la vena esplénica
- (*) Existe mayor posibilidad de embolismo en:
- Várices fúndicas aisladas (IGV-1) con shunt gastro-renal
 - Sobredilución con lipiodol (se recomienda 1:1)
 - Inyección de grandes volúmenes

3) Taponamiento con balón

- Está indicado ante una hemorragia activa y masiva que descompensa al paciente o que impida la realización de la endoscopia
- También se puede utilizar cuando la hemorragia es refractaria al tratamiento endoscópico y farmacológico
- Eficacia hemostática del 70-90%
- Tasa de resangrado precoz del 60-70%
- No debe permanecer más de 24 hs.
- Tasa de complicaciones 30%



Técnica:

1. Retirar todo el aire del interior
2. Lubricar bien con lidocaína gel e ingresar por las fosas nasales hasta el estómago
3. Primero insuflar con 250 ml de aire el balón gástrico, y luego el balón esofágico con 50-70 mm de Hg. Controlar periódicamente con manómetro que se mantengan dichas presiones
4. Complicaciones: aspiración, migración y necrosis – perforación (mortalidad > 20%)

4) Descompresión de la HTP

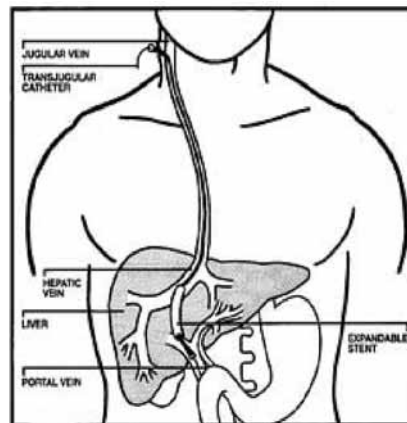
TIPS (Shunt Transyugular Intrahepático Portosistémico)

Consiste en la colocación de prótesis cubiertas con politetrafluoroetileno (PTFE) guiado por radiología con el objetivo de comunicar la circulación portal (vena porta) con la circulación sistémica a través de la vena hepática, lo que reduce la presión portal. Tiene una eficacia hemostática elevada (90%)

Es una terapia de salvataje

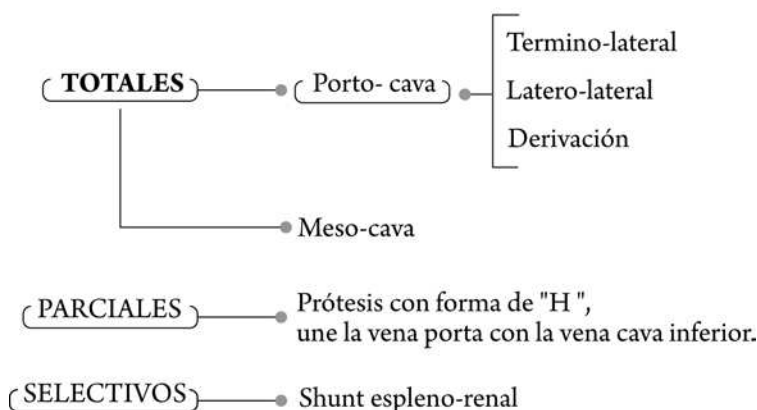
- Indicaciones: HDA por várices refractaria al tratamiento farmacológico, endoscópico y balón.
- Complicaciones: relacionados al procedimiento 10%, estenosis
- Contraindicaciones:
 - Encefalopatía hepática
 - Trombosis de la Vena Porta
 - Insuficiencia cardíaca derecha
 - Hipertensión pulmonar
 - Poliquistosis hepática

- Indicaciones: HDA por várices refractaria al tratamiento farmacológico, endoscópico y balón.
- Complicaciones: relacionados al procedimiento 10%, estenosis
- Contraindicaciones:
 - Encefalopatía hepática
 - Trombosis de la Vena Porta
 - Insuficiencia cardíaca derecha
 - Hipertensión pulmonar
 - Poliquistosis hepática



b) Shunt quirúrgico

- Indicaciones: similares al TIPS
- Pueden ser: totales, parciales, selectivos



Ambas técnicas de descompresión de HTP tienen altas tasas de resangrado, mortalidad y complicaciones relacionadas al procedimiento por lo que la elección entre ellas depende de la experiencia del centro quirúrgico.

Opciones de tratamiento para várices gástricas

- GOV 1: se tratan y responden del mismo modo que las várices esofágicas, con LEV o cianoacrilato
- GOV 2 e IGV tipo 1: el método de elección es cianoacrilato; si no responde, TIPS

Medidas generales

- Colocar SNG por 24 horas para detectar resangrado precoz
- Profilaxis antibiótica por 7 días en todo paciente cirrótico con hemorragia digestiva, se indica norfloxacin 400 mg cada 12 horas por 7 días. En centros donde tengan resistencia a quinolonas se prefiere el uso de cefalosporinas en pacientes cirróticos avanzados (Child B-C)
- En pacientes con encefalopáticos administrar lactulosa al inicio se indica 30 ml cada 8 horas y luego se ajusta la dosis hasta lograr 2 a 3 deposiciones por día

Criterios de fracaso de control de la hemorragia

- Óbito
- Necesidad de cambiar la terapia (1 de los siguientes criterios):
 - Hematemesis o aspirado por SNG >100 mL de sangre fresca > 2 horas después de iniciar tratamiento con drogas o endoscopia terapéutica

- Shock hipovolémico
- Descenso de hemoglobina de 3 gramos o del hematocrito de 9%, si no se han administrado transfusiones

Profilaxis

Profilaxis pre-primaria: medidas para evitar el desarrollo de las várices.

- EDA al diagnóstico de cirrosis y si no hay várices control cada 2-3 años
- No está indicado tratamiento con BBNS

Profilaxis primaria: medidas para evitar el primer sangrado.

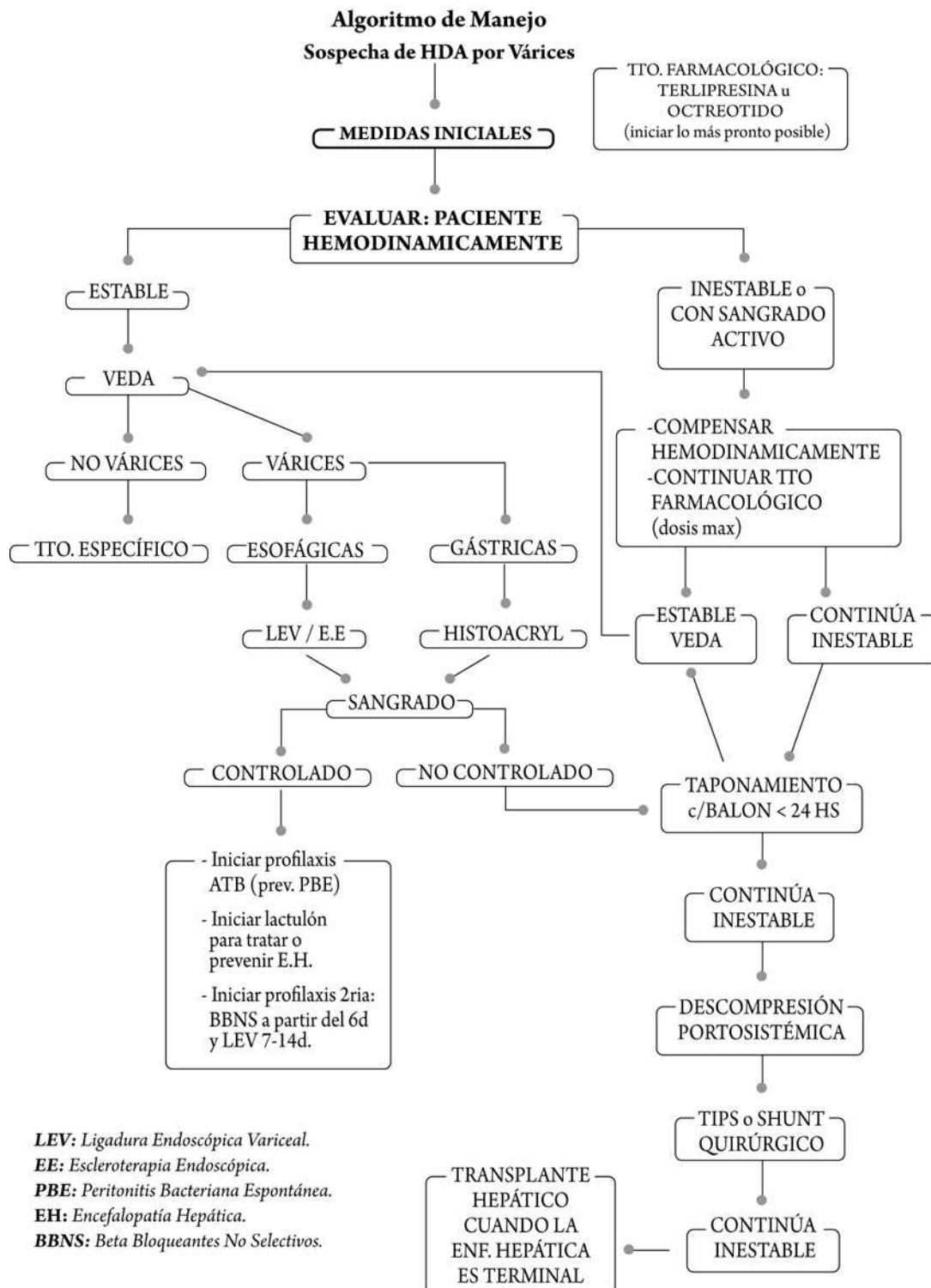
- VE chicas con puntos rojos o Child C: BBNS. Control con EDA a 1-2 años
- VE grandes (Grado 2- 3): BBNS o LVE. Control con EDA a 1 año
- Várices gástricas: BBNS

Profilaxis Secundaria: medidas para prevenir la recurrencia de la hemorragia variceal.

- Se inicia al 6° día del inicio del sangrado
- BBNS como propranolol 40 mg/día aumentando la dosis gradualmente hasta alcanzar el objetivo del tratamiento que es llevar la Frecuencia Cardíaca a 55- 60 latidos / min o un descenso de $\geq$ al 25% de la basal
- Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda la evaluación cardiológica para descartar causas que contraindiquen.
- Ante intolerancia de BBNS por efectos adversos los bloqueantes cálcicos son la droga de elección
- Entre el 7° y el 14° día de producido el sangrado se realiza la 2da sesión de erradicación de las várices esofágicas con LEV
- Posteriormente continúa el plan de erradicación con LEV cada 7-14 días hasta llevar a las várices esofágicas a su desaparición. Luego se recomienda EDA de seguimiento a los 3 meses y luego cada 6 a 12 meses para evaluar recurrencia

Profilaxis secundaria (Baveno V):

- Várices Esofágicas:
 - BBNS + LEV (de elección)
 - Si LEV no es posible: BBNS + mononitrato de isosorbide
 - Si BBNS presentan contraindicaciones o intolerancia: LEV
 - Si fracasa BBNS y/o LEV: TIPS o shut quirúrgico en Child A o B (si TIPS no está disponible) o trasplante hepático
- Várices Gástricas:
 - GOV 1: histoacryl y LEV o BBNS
 - GOV 2, IGV: Cianoacrilato o TIPS
 - Gastropatía de HTP: BBNS, si fracasa TIPS o Shunt quirúrgico



Bibliografía

1. Franchis R. et al. Revising Consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53(4): 762-68.
2. Guadalupe Garcia-Tsao. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. The Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Hepatology* 2007; 46(3): 922-938.
3. Bosch J, García-Pagán, et al. Hipertensión Portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento. *Gastroenterología y Hepatología* 2012; 35(6): 421-50.
4. Jun Shim et al. Usefulness of endoscopic ultrasonid in esophogastric varices. *Clinic endos.* 2012;45:324-327.
5. Brusiens J et al. Infections and variceal bleeding in cirrhosis. *Gastroenterol cliniq et boil* 2007; 31: 27-34
6. Khashab MA et al. Endoscopic ultrasonography as therapeutic modality. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(5):467-476
7. Carrilas KR et al. Using capsule endoscopy to identify GI tract lesions in cirrhotic patients with portal hypertension and chronic anemia. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 844-848
8. Sass D et al. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin M Am* 2009; 93: 837-853
9. Hipertensión portal y hemorragia por varices. *Sleisenger and Fordtrand. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas.* 9ª edición. 2010. Capítulo 107.
10. Schiff diseases of the liver 10ª ED 2007 Schiff E. et al Capítulo 25(2): 1011-15
11. Evolving consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. Franchis R. *J Hepatol* 2010.
12. Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding, unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver disease and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008;47:1764-1772
13. Bosch J, et al. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. *Seminars in Liver Disease* 2008; 28: 1
14. Bosch J, Groszmann RJ. Blackwell Scientific. Portal Hypertension. Pathophysiology and Treatment; 1994: 72-92.
15. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multi-center study. *N Engl J* 1996;4:101-104
16. Garcia-Tsao G, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Garcia-Tsao G, et al. HEPATOLOGY* 1985;5:419-424.
17. Lebre D, et al. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139-1144.
18. Takashi Tajiri et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition) Japan Gastroenterological Endoscopy Society. 2010

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA NO VARICEAL

Autores: Sebastián Bolaños, Carolina Balduzzi, Nelson Condado

El sangrado gastrointestinal puede ser:

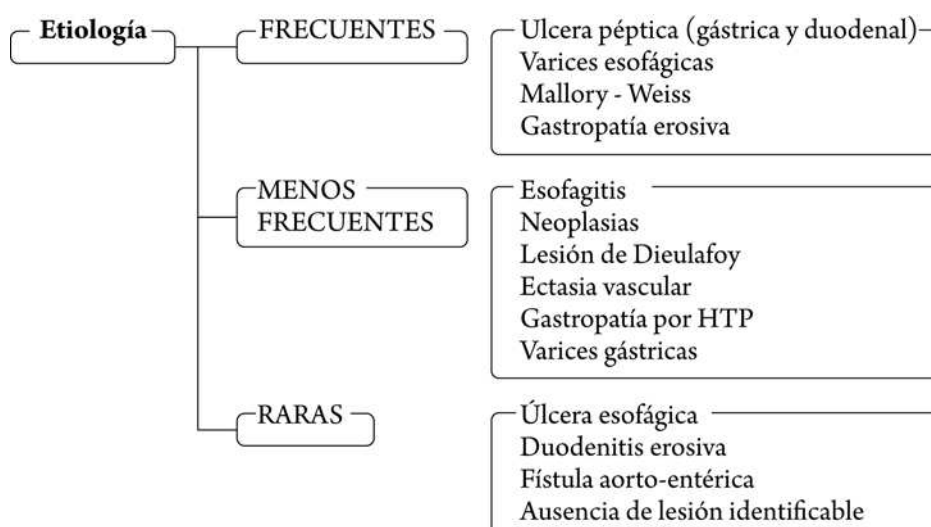
- Alto (5 veces más frecuente)
 - Etiología variceal
 - Etiología no variceal
- Bajo
- Hemorragia digestiva de intestino medio

Hemorragia Digestiva Alta (HDA)

Definición

Es aquella que se produce por encima del ángulo duodenoyeyunal o Ángulo de Treitz.

Etiología



HDA no variceal

Dentro de las causas frecuentes, el 80-90% de los episodios de HDA, son de etiología no variceal. Las úlceras pépticas (30-67%) y las erosiones gastroduodenales (8-15%) representan la mayoría de los casos.

- En el subgrupo de úlceras pépticas (UP), el sangrado por úlcera duodenal (UD) es más frecuente que las úlceras gástricas (UG).

Puede no encontrarse la causa del sangrado en el 6.5% de los casos, y más de una lesión en el 2.3%.

Los anti inflamatorios no esteroides (AINEs) y la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) son factores de riesgo independientes para HDA no variceal. La prevalencia de *H. pylori* en HDA por UP varía entre 40-56%.

La incidencia de HDA no variceal ha tenido una reducción significativa debido a una combinación de factores (erradicación de *H. Pylori* y el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) entre otros)

La mortalidad relacionada a HDA no variceal ha permanecido estable, estimada entre el 2-15%, la cual se asocia a:

- Edad avanzada
- Presencia de comorbilidades
- Instalación de shock hipovolémico

La mortalidad por causa ulcerosa y no ulcerosa es similar.

La incidencia de re-sangrado varía entre 5-24% (Media < 9%) según factores:

- Etiología
- Tiempo de endoscopia terapéutica: Mayor re-sangrado si la video endoscopia digestiva alta (VEDA) se realiza luego de las 24 hs iniciales

Manifestaciones clínicas

- Hematemesis
- Melena
- *Descompensación hemodinámica*: Taquicardia, hipotensión arterial, signos de hipoperfusión (palidez, sudoración fría, pilo-erección, alteración del estado de conciencia, oliguria, etc)
- Test de sangre oculta en materia fecal (+)
- Anemia progresiva
- Hematoquecia (10 -15%): Habitualmente se presenta en sangrados digestivos de importante volumen, asociado a tránsito acelerado

Diagnóstico

Interrogatorio

- Evaluar la presencia de síntomas dispépticos y/o ingesta de AINEs/ácido acetilsalicílico (AAS) (sospechar enfermedad ulcero-péptica)
- Etilismo crónico (sospechar sangrado variceal)
- Vómitos: Sospechar desgarro de Mallory- Weiss
- Síndrome de repercusión general, disfagia progresiva: Sospechar neoplasia
- Interrogar sobre antecedentes de úlcera péptica u otras enfermedades
- Ingesta de anticoagulantes o antecedentes de coagulopatías
- Presencia de comorbilidades
- Presencia de sangrado digestivo durante una internación (tiene peor evolución que en pacientes ambulatorios)

Endoscopia

- Debe realizarse cuando el paciente esté hemodinámicamente estable (HDE)
- Evalúa el tipo de lesión, la actividad del sangrado, y riesgo de re-sangrado
- Permite aplicar la clasificación de Forrest para úlcera gastroduodenal (evalúa el riesgo de resangrado y la necesidad de terapéutica endoscópica)
- El tratamiento endoscópico disminuye el tiempo de internación, la tasa de re-sangrado, la necesidad de cirugías, y el número de transfusiones

Los predictores clínicos de resangrado son:

- Hematemesis
- Signos de hipovolemia con hipotensión y descompensación HD
- Hemoglobina (Hb) < 8 gr/Lt
- Uso de AAS y/o AINEs, y la presencia de comorbilidades

Manejo

Evaluación inicial

- Forma de presentación clínica
- **Evaluar el estado hemodinámico**: frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial (TA), ortostatismo, estado de conciencia, signos cutáneos de hipoperfusión
 - **Paciente inestable hemodinámicamente**: (manejo en UTI) Iniciar maniobras de reanimación (colocar 2 accesos venosos cortos y gruesos, reposición de volumen, transfusión de unidad de sedimento globular (USG), colocar sonda vesical). El objetivo es revertir el shock hipovolémico y la pérdida de sangre.
 - **Paciente compensado**: Descartar hemoptisis y epistaxis, indagar sobre ingesta de hierro y crema de bismuto.

- Tacto rectal para evaluar la presencia de melena
- Colocar sonda nasogástrica (SNG) y realizar lavado gástrico
- **Evaluar grado de severidad (Estimación de pérdidas):**
 - **Leve:** Pérdida sanguínea estimada en 750-1250 ml, representa un 15-25% de la volemia. Al examen físico encontramos un paciente lúcido, normotenso, FC < 100 latidos/minuto
 - **Moderada:** Pérdidas de 1250-2000 ml (25-40% de la volemia). FC entre 100-120 lat/min. Hipotensión ortostática, mareos y confusión
 - **Severa:** Pérdidas > 2000 ml, corresponde al 40% de la volemia. FC > 120 lat/min. TA < 90 mmHg. Signos cutáneos de hipoperfusión.

Conducta inicial ante un caso de HDA

- 1- Realizar las medidas de reanimación y evaluación inicial de acuerdo a cada paciente.
- 2- Solicitar grupo, factor, compatibilidad, laboratorio (Hemograma completo, urea, creatinina, glucemia, tiempo de protrombina), nomioionograma.
- 3- Colocar SNG y lavado gástrico enérgico.
La colocación de SNG no es estrictamente necesaria.
Hay opiniones divididas en cuanto a su utilidad. Beneficios:
 - Constatar la presencia de sangre en el estómago (diagnóstico)
 - Ante dudas sobre el origen y/o la actividad del sangrado
 - Facilita la visualización durante la endoscopia
 En nuestro servicio se recomienda el uso de SNG ante una HDA.
Otros sostienen que el lavado por SNG en HDA no variceal no se requiere para el diagnóstico, pronóstico, visualización o efecto terapéutico.
Entre el 13-18% de las HDA no variceales se presentan con débito por SNG claro/bilioso. El débito bilioso tiene un 50% de falsos negativos para descartar sangrado duodenal.
- 4 - Colocar sonda vesical para medir diuresis (preferentemente en cuadros severos).
- 5 - Oxigenoterapia.
- 6 - **Transfusión de glóbulos rojos:** Según comorbilidades.
 - Pacientes con (Hb) ≤ 7 g/Lt deben recibir USG hasta alcanzar un nivel objetivo de Hb entre 7-9 g/Lt.
 - En pacientes con enfermedad cardiovascular, respiratoria, o renal crónica mantener valores de Hb 10 g/Lt (HTO 30%), debido al aumento de la mortalidad en estos casos.
 - En pacientes cirróticos, expandir con prudencia y no superar hematocrito > 21%, esto aumenta el flujo sanguíneo esplácnico y la presión portal, con mayor posibilidad de sangrado.
- 7- Si no responde a la expansión y a las medidas de reanimación, debe ser intubado e indicarse cirugía de urgencia.
La intubación para proteger la vía aérea se considera en pacientes con hematemesis severa y/o alteración del sensorio.
- 8 - Luego de medidas iniciales, realizar endoscopia diagnóstica y terapéutica según la causa.

Scores

En la evaluación inicial del paciente se han establecido varios scores: El score clínico de Rockall (pre-endoscópico), el score de Blatchford (GBS), y el score de Rockall completo (con datos pre y post endoscópicos). Si bien estos scores han sido de utilidad inicialmente, sobretudo en el ámbito académico; el beneficio de su uso en la práctica clínica diaria ha sido cuestionado, al punto de no recomendarse su uso en el manejo clínico diario de estos pacientes.

Pacientes que en la evaluación inicial presentan:

- Ausencia de melena y síncope
- TA sistólica > 110 mmHg, FC < 100
- Hb ≥ 13 g/Lt en hombres (≥ 12 g/Lt en mujeres), urea normal
- Ausencia de insuficiencia cardíaca o enfermedad hepática, correspondiente a un score de Blatchford 0

Tienen < 1% de requerir intervención y pueden ser diferidos sin una evaluación endoscópica

Tiempo de endoscopia

Endoscopia temprana: Las guías internacionales recomiendan que la VEDA debe ser realizada dentro de las 24 hs de presentación de la HDA no variceal.

- Esto se asocia con mejores resultados: Menor mortalidad, menor estadía hospitalaria y necesidad de USG en relación a endoscopías luego de 24 hs
- No hay diferencia significativa en el re-sangrado. Se define re-sangrado como la caída de Hb ≥ 2 g/Lt. y/o evidencia clínica del mismo

Endoscopia urgente o muy temprana: La endoscopia dentro de las 12 hs de la HDA.

- No presenta mejoría significativa de objetivos (mortalidad, re-sangrado y necesidad de cirugía).
- A excepción de:
 - Pacientes de alto riesgo ($\text{GBS} \geq 12$)
 - Sangrados severos: Disminuye la mortalidad en estos pacientes (0% vs 40%) y aumenta la detección de lesiones de alto riesgo
 - Taquicardia e hipotensión franca, hematemesis o SNG positiva en pacientes internados.
- La endoscopia dentro de las primeras 2 hs, tiene > riesgo de desaturación, con riesgo de aumentar las complicaciones (shock), no está recomendada.

En pacientes HDE, sin comorbilidades, la endoscopia debe realizarse tan pronto como sea posible dentro de las 24 hs, en un contexto de NO emergencia.

Endoscopia 2º look

La endoscopia 2º look de rutina, tras el tratamiento exitoso de una lesión sangrante, no está indicada.

La indicación debe ser valorada en forma individual:

- Ante evidencia clínica de sangrado recurrente
- Ante tratamiento inadecuado
- Ante falla en la identificación del sitio de sangrado

El éxito de esta conducta varía entre 70-75%, evitando la necesidad de cirugía con menor tasa de complicaciones.

Agentes proquinéticos pre-endoscópicos

La presencia de sangre retenida en el estómago puede dificultar el diagnóstico y la realización de terapéutica.

El uso de agentes proquinéticos como eritromicina o metoclopramida en HDA tienen utilidad, promoviendo la contractilidad del estómago facilitando su vaciamiento.

Permiten:

- Acortar la duración del procedimiento (aproximadamente 7-10 minutos)
- Reducir la necesidad de repetir la endoscopia (2º look)
- Acortar la estadía hospitalaria (controvertido)
- Mejorar la visualización endoscópica, sin necesidad de colocar SNG y hacer lavado con un pequeño beneficio en alcanzar al diagnóstico con la primera VEDA

No se demostraron beneficios adicionales combinando SNG y eritromicina. Aunque no hay datos que muestren mejoría en objetivos mayores (mortalidad, re-sangrado, necesidad de USG y cirugía); se sugiere utilizar eritromicina una vez descartadas sus contraindicaciones: Hipokalemia e intervalo QT prolongado.

Puede ser útil ante sospecha de gran cantidad de sangre en la cavidad gástrica, aunque no debe retrasar la endoscopia. Su uso de rutina no está estandarizado.

Se administran 250 mg de eritromicina endovenosa (EV) en 20-30 min, seguido del procedimiento endoscópico tras 30-45 min del final de la infusión.

HDA y fármacos anticoagulantes (ACOs)

En pacientes con tratamiento crónico con ACOs, como warfarinas, se debe considerar la corrección del RIN a ≤ 2.5 . El RIN elevado no predice re-sangrado; sin embargo, un $\text{RIN} \geq 1.5$ se ha asociado con mayor mortalidad. Se sugiere que el tratamiento endoscópico no debe ser retrasado a menos que el paciente tenga un RIN marcadamente elevado. El tubo digestivo es el sitio de sangrado en el 40% de los pacientes en tratamiento con warfarinas. El 10% de los sangrados asociados a warfarinas son fatales, y el 8% de los que re-sangran, lo hacen de la lesión original.

Los fármacos anti-plaquetarios deben ser suspendidos en pacientes con alto riesgo cardiovascular y HDA relacionada a patología ulcerosa, previo a realizar la endoscopia. Deben ser re-introducidos entre los 3-5 días del episodio.

Tratamiento según la causa del sangrado

Gastropatía erosiva

Son erosiones hemorrágicas múltiples de 1- 2 mm de diámetro producidas por el ácido gástrico.

• **Tratamiento:**

- Suspensión de gastrolesivos: AINEs, AAS, corticoides, alcohol
- IBP vía oral dosis simple
- Erradicación de *H. pylori*

Desgarro de Malloy-Weiss

Constituye una laceración o desgarro a nivel de la unión esófago-gástrica producido como consecuencia de vómitos, arcadas, el paso forzado del endoscopio o de un ecocardiograma transesofágico por el cardias; también ante maniobras de resucitación cardiopulmonar.

• **Síntomas:**

- Generalmente se manifiesta con hematemesis
- El sangrado es autolimitado en la mayoría de los casos
- Hemorragia masiva en el 10% de los casos, riesgo de re-sangrado del 5.4%

• **Tratamiento:**

- Antieméticos
- Terapéutica endoscópica: Solo en casos de sangrado activo durante la endoscopia, o vaso visible.
 - Métodos de inyección: Polidocanol 1%, Adrenalina 1:20.000 (Riesgo de arritmias al inyectar en mucosa esofágica)
 - Métodos mecánicos: Métodos de elección. Pueden realizarse con clips o ligadura con bandas
 - Otras alternativas: Angiografía (embolización de la arteria gástrica izquierda), cirugía en sangrados no controlados

Luego del tratamiento endoscópico requiere 2-3 días de internación para control y manejo del eventual re-sangrado.

Lesiones vasculares

Lesión de Dieulafoy (LD)

La lesión de Dieulafoy es una arteria submucosa gran calibre (1-3mm de diámetro) que protruye a través de la mucosa. Se localiza usualmente en el fondo gástrico a unos 6 cm de la unión esófago-gástrica (75%), aunque también puede hallarse en duodeno, intestino delgado y colon.

No se asocia a úlcera péptica y puede causar sangrado masivo.

Ocurre en el 0.3-6.7% de las HDA no variceales.

La dificultad en hallar el sitio de sangrado radica en casos de sangrado masivo, en caso de sangrado intermitente y la ausencia de lesiones mucosas típicas de la lesión de Dieulafoy. Se ha reportado eficacia terapéutica (hemostasia 1°) en hasta el 90% de los casos.

Presenta un riesgo de re-sangrado de hasta el 19%.

• **Tratamiento:**

- En LD donde la hemostasia mecánica es dificultosa por sangrado masivo, la inyección con adrenalina permite atenuar el sangrado y posibilita la terapéutica, aunque no está recomendada de rutina
- Los métodos mecánicos son de elección debido a su mayor eficacia (75-100%), con buen pronóstico luego del tratamiento endoscópico. Se colocan clips o una banda
- Evidencia ligeramente favorable a ligaduras (EBL) con igual eficacia, y escasa mayor tasa de re-sangrado para clips (14.7% vs 3.1%), asociado a una ligera superioridad en los aspectos técnicos de EBL
- Pueden probarse métodos de inyección y térmicos como alternativas

	Tipo de lesión vascular	Diagnóstico	Origen del sangrado	Terapéutica
	1a: Eritema puntiforme (<1mm) con o sin babeo de sangre	Angiectasias	Capilar y venoso	M. Térmico (Coagulación)
	1b: Eritema irregular (pocos mm) con o sin babeo			
	2a: Lesión puntiforme (<1mm) con sangrado pulsátil	Dieulafoy	Arterial	M. Mecánico (Clips o ligadura)
	2b: Protrusión roja pulsátil sin dilataciones venosas alrededor			
	3: Protrusión roja pulsátil rodeada de dilataciones venosas	Malformaciones arteriovenosas		
	4: Otras lesiones no clasificables	Malformaciones inusuales	Variable	No definido

El resto de las malformaciones vasculares causan pérdidas sanguíneas crónicas ocultas, con la consiguiente anemia como síntoma.

Pueden ocurrir esporádicamente o en asociación con otras enfermedades (insuficiencia renal crónica, cirrosis, radiación, enfermedades del colágeno, etc).

Los tratamientos con argón plasma (APC), laser, electrocoagulación monopolar entre otros pueden ser efectivos. Se han descrito EBL y terapias con esclerosis.

Lesiones de Cameron

Son erosiones lineales o ulceraciones localizadas en la mucosa gástrica del saco herniario, en una hernia hiatal.

• Tratamiento:

- Terapéutica endoscópica ante sangrado activo o estigmas de reciente sangrado.

Sangrado post-esfinteropapilotomía (post-EPT)

Puede ocurrir en el 2% de las EPT.

Los factores de riesgo son: Coagulopatía, anticoagulantes orales, hipertensión portal, insuficiencia renal, EPT amplia.

• Tratamiento:

- En la mayoría de los casos se logra hemostasia con tratamiento de inyección con adrenalina, hemoclips o electrocoagulación.

Úlcera gastroduodenal

Es la causa más frecuente de HDA no variceal (50%).

Las úlceras localizadas en la región alta de curvatura menor y las de cara posterior del bulbo son las que tienen peor pronóstico, ya que asientan sobre un área de abundante irrigación, dada por las arterias coronaria estomáquica (o gástrica izquierda) y gastroduodenal respectivamente.

El 80% de las HDA por úlcera péptica ceden en forma espontánea, mientras que el resto continúan sangrando o recurren. Debido a esto, es importante determinar al ingreso el riesgo de re-sangrado mediante criterios clínicos y endoscópicos.

• Factores clínicos bioquímicos y endoscópicos de mal pronóstico (Re-sangrado y mortalidad)

- Edad > 60 años
- Hospitalizados por otras razones
- Comorbilidades: Cardiopatía isquémica, insuficiencia renal
- Shock, necesidad de transfusiones (Inestabilidad hemodinámica)
- Hematemesis

- Hemorragia activa durante la endoscopia
- Úlcera > de 2 cm, localización en curvatura menor alta, cara postero-superior del bulbo duodenal
- Hemoglobina < 10 g/Lt.
- Recurrencia del sangrado
- Presencia de estigmas de alto riesgo de re-sangrado

• Clasificación de Forrest y tasa de resangrado

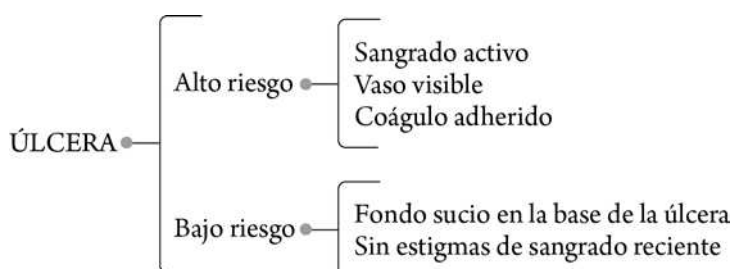
TIPO I: Sangrado activo o babeo (80-90% de re-sangrado sin tratamiento)

- Ia: Sangrado pulsátil (Arterial) 90%
- Ib: Sangrado en napa (Venoso) 60%

TIPO II: Con estigmas de sangrado reciente (30-50% re-sangrado para IIa y IIb)

- IIa: Vaso visible 43%
- IIb: Coágulo adherido 35%
- IIc: Fondo sucio 15%

TIPO III: Fondo de fibrina sin estigmas de sangrado reciente (5-10%)



NOTA: Ante un coágulo adherido muchos sugieren removerlo mediante un lavado enérgico, y luego realizar tratamiento endoscópico dirigido de la lesión subyacente. Esta medida reduciría el riesgo de re-sangrado, y la necesidad de terapéutica. Los coágulos se pueden remover hasta en un 43%.

En coágulos adheridos que no pueden ser removidos, el tratamiento endoscópico tiene menor tasa de re-sangrado que el tratamiento con IBP aislado (8% vs 25-35%).

Los beneficios podrían ser mayores en:

- Pacientes ancianos, comorbilidades, y hospitalizados (Alto riesgo si tienen re-sangrado). Debe valorarse en forma individual.

Si se plantea la remoción del coágulo, en resistentes a lavado enérgico, la pre-inyección de adrenalina puede reducir la tasa de sangrado severo generada con la remoción del coágulo, luego remoción mecánica y posterior tratamiento térmico.

Pacientes con lesiones de bajo riesgo no requieren tratamiento endoscópico.

• Tratamiento endoscópico de la úlcera péptica

◦ Métodos no térmicos:

- De inyección: Adrenalina, polidocanol (AET)
- Mecánicos: Hemoclips, ligadura (EBL)

◦ Métodos térmicos:

- Contacto: Pinza caliente, electrocoagulación mono o bipolar
- No contacto: Argón plasma, laser

- **Combinado:** Inyección de adrenalina + térmico de contacto o mecánico.

Terapia con inyección

Se realiza inyección con adrenalina diluida en sol. fisiológica 1/10.000 (1 amp. en 9 ml. de sol. fisiológica) o 1/20.000 (1 amp. en 19 ml de sol. fisiológica). Inyectar como máximo 30 ml. Actúa por aumento del volumen intersticial produciendo compresión, y por el efecto vasoconstrictor de la adrenalina.

Luego de la adrenalina, inyectar Polidocanol 1% (AET 2%: 2ml + sol. fisiol. 2 ml), esto disminuye el riesgo de re-sangrado. El volumen del esclerosante debe ser limitado por riesgo de necrosis tisular.

La terapia de inyección tiene mayor eficacia cuando se usa en combinación con otra técnica, como clips, termo o electro-coagulación.

Métodos Térmicos

Ninguno método térmico de contacto demostró ser superior en cuanto al control de la hemostasia, re-sangrado, días de internación, necesidad de cirugía, y número de unidades USG.

Métodos mecánicos

De elección en sangrados activos (Forrest Ia-Ib)

Efectividad superior a la inyección de adrenalina en reducir re-sangrado y cirugía, pero similar a los métodos térmicos o esclerosantes.

Tienen el beneficio de no generar injuria tisular, como los métodos térmicos y esclerosantes, por ende son preferidos en pacientes con tratamientos anti-trombóticos, o en re-tratamiento por re-sangrado.

Terapia combinada

Consiste en la inyección de adrenalina diluída más un método térmico de contacto (pinza caliente, coagulación bipolar). En la hemorragia activa, la administración de adrenalina detiene el sangrado permitiendo identificar el vaso y realizar termocoagulación dirigida, además de disminuir la disipación de la energía térmica.

La terapia combinada es más efectiva que la monoterapia en reducción de la mortalidad, re-sangrado, cirugía, y días de estadía; sin embargo tiene mayor riesgo de complicaciones como la perforación y necrosis de la pared GI.

Es el tratamiento de elección, puede reducir la tasa de re-sangrado a < 10%. No hay diferencias entre el uso de clips, electro o termo-coagulación.

El tratamiento con laser, electrocoagulación monopolar, argón plasma, y la inyección de trombina o fibrina no están recomendados como tratamientos de primera línea debido a su falta de evidencia.

Tratamiento farmacológico

El medio ácido altera la agregación plaquetaria y la coagulación, se activan las enzimas proteolíticas las cuales degradan el coágulo ya formado.

El tratamiento anti-secretor favorece la agregación plaquetaria y la estabilidad del coágulo neutralizando el ácido intraluminal.

A largo plazo el tratamiento anti-secretor favorece la curación mucosa.

Ranitidina

Produce una reducción modesta de las tasas de re-sangrado, mortalidad y de necesidad de cirugías. Esto se debe a que produce un bloqueo parcial de la secreción de ácido.

Su uso no se recomienda en el manejo de la úlcera péptica sangrante.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

No hay evidencia que los IBP pre endoscópicos aislados reduzcan mortalidad, re-sangrado y necesidad de cirugía.

Algunas guías recomiendan su uso previo a la endoscopia, para estabilizar el coágulo, esto facilita la terapéutica endoscópica, y disminuye la proporción de pacientes que presentan lesiones del alto riesgo o sangrado activo en la VEDA (*downstage* de lesiones), por lo cual disminuye la necesidad de terapéutica.

Si la VEDA se retrasa o no puede ser realizada, el tratamiento con IBP EV está recomendado para reducir re-sangrado.

Los IBP a dosis altas luego del tratamiento endoscópico, reducen el riesgo de re-sangrado. El riesgo máximo de re-sangrado ocurre en las primeras 72 hs.

Dosis recomendadas de IBP

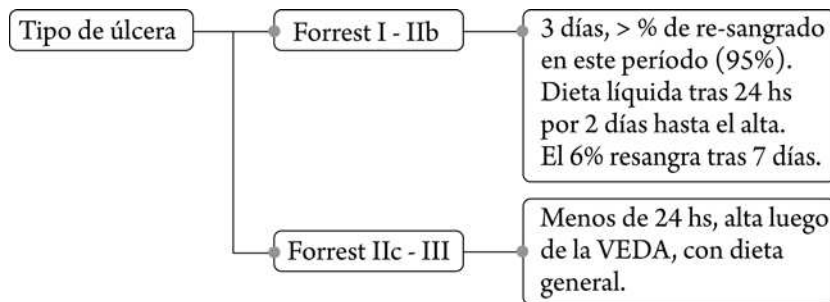
IBP endovenoso (omeprazol o pantoprazol) 80 mg en bolo seguido de 8 mg por hora durante 72 hs. Este esquema reduce la tasa de mortalidad, re-sangrado, necesidad de cirugía a los 7 y 30 días de presentación, así como reducción en la necesidad de USG y estadía hospitalaria.

Si no hay re-sangrado en las primeras 24 hs se podría rotar a vía oral, omeprazol 40 mg/día, o pantoprazol 80 mg/día.

El objetivo es mantener el pH gástrico > 6.

Si no se dispone de IBP EV, administrar un IBP a dosis doble por vía oral: omeprazol 20 mg c/12 hs, o bien pantoprazol 40 mg c/12 hs.

Indicar IBP dosis simple, al alta, para reducir el re-sangrado. La duración del IBP dependerá de la causa subyacente y los fármacos adicionales. Ningún IBP demostró ser más eficaz que otro, debido a que se trata de un efecto de clase.

Tiempo de internación

Todos los pacientes con HDA por úlcera gastroduodenal deben ser testeados y tratados para *H. pylori*, además del tratamiento con IBP por 6-8 semanas en úlceras gástricas. Esto disminuye la incidencia de UGD, además el tratamiento de erradicación reduce la tasa de re-sangrado.

El *H. pylori* puede ser negativo en estas circunstancias agudas. Se puede utilizar test de urea en aliento, aunque la serología es preferible ya que tiene mayor precisión diagnóstica en estas condiciones.

Un segundo test (no endoscópico) debe ser utilizado si los anteriores resultaron negativos en el episodio de sangrado agudo.

Una vez realizado el tratamiento completo de erradicación con ATB e IBP, se debe controlar la erradicación y la cicatrización de la úlcera gástrica.

El método ideal es el test de urea en aliento, salvo cuando debe repetirse la VEDA, donde se utilizan las biopsias gástricas para control de erradicación.

Luego de documentada la erradicación, el tratamiento con IBP en forma crónica, no es necesario, a menos que requiera AINEs crónicos o anti-trombóticos, debido a que estos pacientes presentan un riesgo de re-sangrado del 33% y 50% en los primeros 2 y 10 años respectivamente.

Si la HDA no variceal se debe a ingesta de AINEs, estos deben suspenderse.

El omeprazol interfiere en el efecto del clopidogrel disminuyendo su actividad antiplaquetaria un 12% en pacientes con doble anti-agregación. No se ha demostrado como un efecto de clase para el resto de los IBP. Aunque no se demostró un aumento en los eventos cardiovasculares, hubo una reducción en los eventos GI en los pacientes que reciben omeprazol y doble antiagregación, por ende estaría indicado el uso de IBP en estos pacientes.

Nuevas terapéuticas

Se está desarrollando un polvo hemostático compuesto por nanopartículas de proteínas inorgánicas que se pulverizan (Spray) sobre la lesión sangrante.

Se ha testado en pequeños trials, con capacidad de detener el sangrado agudo en el 95%, y el re-sangrado en el 10% de los casos a las 72 hs; sin evidencia de lesiones con sangrado activo en el 2º look. No se reportaron efectos adversos en los siguientes 30 días.

Arteriografía

Está indicada cuando fracasa el tratamiento endoscópico y el paciente tiene un riesgo quirúrgico alto, o en mayores de 80 años. Requiere un débito de 0,5 ml/min. Tiene un éxito técnico del 90%, con re-sangrado del 33%.

Útil para hacer tratamiento con drogas vasoactivas y embolización, pudiendo mejorar la sobrevida. La exploración se inicia por el tronco celíaco.

Desventaja: Falta de disponibilidad y de personal entrenado.

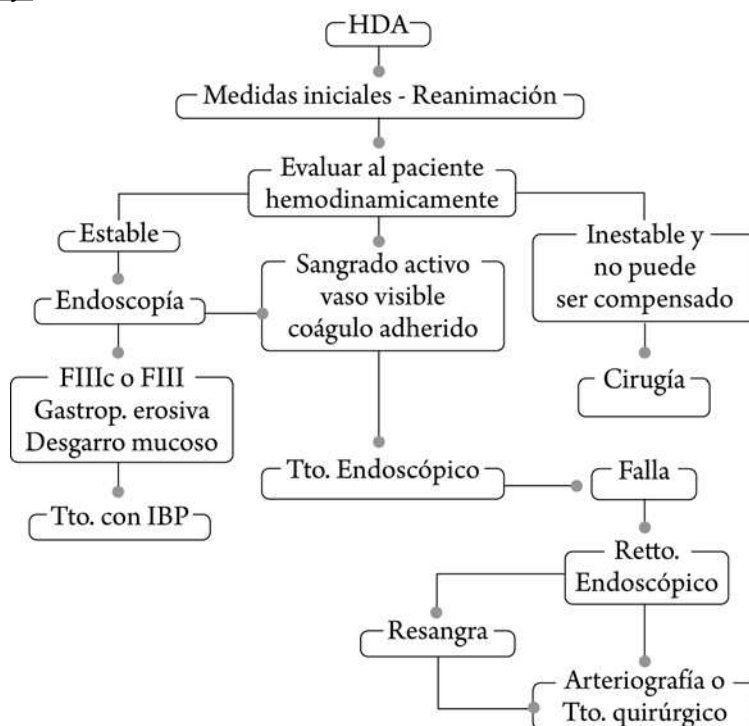
Tratamiento Quirúrgico

Tipos de cirugías: Gastrectomía parcial + vagotomía + piloroplastía y anastomosis Billroth II o Y de Roux, gastrostomía por curvatura mayor y sutura del vaso, escisión de la úlcera y sutura.

Indicaciones:

- Re-sangrado luego de 2 tratamientos endoscópicos, o hemorragia recurrente que produce shock
- HDA inicial que produce shock, y que no puede ser estabilizado HD
- Hemorragia persistente que no puede ser controlada por endoscopia y/o requiere más de 3 U de sedimento globular/día

Algoritmo de manejo



Bibliografía

1. Savides TJ, Jensen DM. Gastrointestinal Bleeding. Sleisenger and Fordtrand's. GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE 9ª Edición 2010; vol1,sIII(19):285-322.
2. Chan FK, Lau JY. Treatment of Peptic Ulcer Disease. Sleisenger and Fordtrand's. GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE 9ª Edición 2010; vol1,sVI(53):869-886.
3. Cappell MS. Therapeutic endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(4):214-229.
4. Yano T, Yamamoto H, Sumada K, et al. Endoscopic classification of vascular lesions of the small intestine. Gastrointest Endosc 2008; 67(1):169-172.
5. Sung J. Current management of peptic ulcer bleeding. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3(1):24-32.
6. Cappell MS, Friedel D. Initial Management of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: From Initial Evaluation up to Gastrointestinal Endoscopy. Med Clin North Am 2008; 92(3):491-509.
7. Aabakken L. Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22(2):243-259.
8. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. An annotated algorithmic approach to upper gastrointestinal bleeding. Gastrointestinal Endoscopy 2001; 53(7):853-858.
9. Palmer KR. Nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. Gut 2002;51(4):IV1-IV6.
10. Feu F, Brullet E, Calvet X, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. Gastroenterología y Hepatología 2003; 26(2):70-85.
11. Bardou M, Benhabrou-Brun D, Le Ray I, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 9(2):97-104.
12. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Current policies and future perspectives. World J Gastroenterol 2012; 18(11):1202-1207.
13. Laine L, Jensen DM. Management of Patients With Ulcer Bleeding. Am J Gastroenterol 2012; 107(3):345-360.
14. Hui AJ, Sung JJ. Gastrointestinal bleeding. Endoscopy 2013; 45(4):276-280.
15. Liu N, Liu L, Zhang H, et al. Effect of intravenous proton pump inhibitor regimens and timing of endoscopy on clinical outcomes of peptic ulcer bleeding. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2012; 27(9):1473-1479.
16. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. Gastrointestinal Endoscopy 2012; 75(6):1132-1138.
17. Garcia-Iglesias P, Villoria A, Suarez D, et al. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(8):888-900.
18. Ahn DW, Lee SH, Park YS, et al. Hemostatic efficacy and clinical outcome of endoscopic treatment of Dieulafoy's lesions: comparison of endoscopic hemoclip placement and endoscopic band ligation. Gastrointestinal Endoscopy 2012; 75(1):32-38.
19. Trawick EP, Yachinski PS. Management of non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: Controversies and areas of uncertainty. World J Gastroenterol 2012; 18(11):1159-1165.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

Autores: Sebastián A. Carrica, Erica Bianchi, Nelson Condado

Definición

Es la pérdida de sangre del tracto gastrointestinal que se origina por debajo del ángulo de Treitz e involucra intestino delgado, colon y recto.

Epidemiología

- Su incidencia anual es 20-27 episodios por 100.000 habitantes.
- La incidencia aumenta a 205,3 cada 100.000 habitantes en mayores de 80 años.
- Aunque el 85 al 90% de las HDB se autolimitan, el 10 al 15% requiere alguna variante terapéutica.
- La tasa de recurrencia tras el 1er episodio se estima en 25% de los casos.
- La tasa de mortalidad global es baja (2.4-4%), aunque el 25% de los sangrados comienza tras la hospitalización por otra causa.

Etiología: Clasificación

Según frecuencia

- **Frecuentes**
 - Diverticulosis colónica (30-65%)
 - Angiodisplasias (4-15%)
- **Menos frecuentes:**
 - CCR (2-11%)
 - Sangrado pos-polipectomía (2-7%)
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Colitis isquémica (4-11%)
 - Colitis: actínica, infecciosa, y pseudomembranosa (3-15%)
 - Lesiones periorificiales: hemorroides y fisura anal (4-12%)
 - Hemorragia del intestino medio
- **Causas raras:**
 - Úlcera rectal solitaria (0-8%)
 - Lesiones de Dieulafoy
 - Várices rectales

Según la edad

Adolescentes	Adultos < 60 años	Adultos > 60 años
Divertículo de Meckel	Diverticulosis colónica	Diverticulosis colónica
Enfermedad inflamatoria	CCR	Angiodisplasias
Pólipos juveniles	Pólipos o LST	CCR
	Enfermedad inflamatoria	Colitis isquémica
	Hemorroides	AINEs
	Colitis infecciosa	

Según asociación con dolor abdominal

- **Con dolor abdominal**
 - CCR
 - Enfermedad inflamatoria
 - Divertículo de Meckel
 - Colitis: actínica, infecciosa, isquémica y pseudomembranosa
- **Sin dolor abdominal**
 - Diverticulosis colónica
 - Angiodisplasias
 - Hemorroides
 - Hemorragia del intestino medio

Manifestaciones Clínicas

El sangrado se puede exteriorizar como:

- Hematoquecia (heces rojas y brillantes): es indicativo de sangrado activo. Es la presentación más frecuente (6 veces más frecuente que en HDA). Cabe aclarar que hasta el 16% de las HDA pueden presentarse como Hematoquecia
- Melena: sangre que se ha mantenido en el tubo digestivo por un tiempo >8 hs (4 veces menos frecuente que en HDA)
- Proctorragia: sucede o acompaña a las deposiciones, pudiendo presentarse como estrías de sangre o sangrado franco

A su vez el sangrado puede ser intermitente o masivo (necesidad > 2USG en 24 hs) dependiendo de la etiología, activo o no y comprometer la estabilidad hemodinámica.

Evaluación y manejo inicial del paciente con HDB

Los objetivos de la evaluación y manejo del paciente con sospecha de HDB son:

- Estabilización hemodinámica (ABC.)
 - Determinar si se trata de una hemorragia activa
 - Establecer el sitio de sangrado
 - Realizar tratamiento dirigido
 - Establecer una pauta de seguimiento
-
- Anamnesis: es importante la realización de una completa historia clínica identificando los factores de riesgo para determinar la probable causa de sangrado: consumo de AINEs, antecedentes de diverticulosis colónica, enfermedad maligna y requerimiento de radioterapia, Colonoscopia asociado a polipsectomía, tratamiento antiagregante y/o anticoagulación, etc.
 - Examen físico la inspección anal y el tacto rectal permiten valorar la presencia de lesiones periorificiales (hemorroides, fisura anal, masa, cuerpo extraño). La forma y consistencia de la MF nos provee información adicional de la localización del sangrado:
 - melena: no HDA o de ID
 - sangre oscura mezclada con MF: colon derecho
 - sangre roja-rutilante: colon izquierdo-recto
 - Suspensión de AINEs, terapia antiagregante y anticoagulación siguiendo en cada caso el consejo del Cardiólogo especialista.
 - **La evaluación hemodinámica** (control de signos vitales, estado de conciencia, presencia de palidez o sudoración fría, diuresis, monitoreo de la saturación de O₂) permite dividir el manejo del paciente en 2 grandes grupos: estables hemodinámicamente e inestables hemodinámicamente.
 - Se deben obtener muestras de sangre para laboratorio, coagulograma, nomioionograma y grupo-factor de sangre.

I. Paciente hemodinámicamente inestable

Se debe proceder a su correcta reanimación, es decir colocación de 2 accesos venosos periféricos, y expansión con cristaloides (SF o RL).

Es aconsejable la colocación de sonda nasogástrica (SNG) a fin de descartar sangrado del TDS, situación aplicable a todos los casos de sangrado activo.

Si no se logra estabilizar ante las maniobras de reanimación, se presentan tres estrategias:

- 1) empleo de técnica que localice el sitio de sangrado y permita tratamiento
- 2) técnicas diagnósticas que permitan localización del sitio de sangrado y consecuentemente resección segmentaria
- 3) resección extensa en quirófano.

1. Localización y Tratamiento

Arteriografía selectiva (Radiología Intervencionista –RI–)

- Sensibilidad diagnóstica del 47% (85% si se cumple TAS < 90 y transfusión > 5USG)
- Permite la localización del sangrado aunque requiere un débito 0,5-1 ml/min
- Técnica: se cateteriza por vía transfemoral en el siguiente orden: AMS, AMI, TC
- Si el origen del sangrado es detectado permite realizar tratamiento a través de los siguientes mecanismos:
 - a. Infusión de vasoconstrictores: vasopresina (resangrado 50%), se lo utiliza como puente hacia la cirugía.
 - b. Embolización superselectiva (eficacia 86-100%, complicaciones 5-10%): cianocrilato, microesferas o micropartículas de polivinilo alcohol, espongotan y microcoils. Las complicaciones mayores (17%) son: isquemia/infarto intestinal y nefropatía por contraste
 - c. Resección colónica segmentaria.

2. Métodos Diagnósticos sin oportunidad de tratamiento

Centellografía con glóbulos rojos marcados con TC 99

- Sensibilidad diagnóstica del 37 %
- Requiere un débito ≥ 0.1 ml/min
- Su finalidad es detectar el sitio de sangrado para poder hacer una resección colónica segmentaria
- Método está en desuso debido a su imprecisión para determinar el sitio de sangrado, la imposibilidad de realizar tratamiento y la falta de disponibilidad durante la noche en Departamento de Emergencia
- En la actualidad su utilidad queda relegada a su capacidad de mejorar el rédito de la Angiografía (si se lo realiza previamente), y su valor pronóstico de necesidad de chance quirúrgica con estudio negativo

TAC multislice/AngioTAC

- Sensibilidad diagnóstica 50-86% (91-92% en hemorragia activa)
- Requiere un débito 0,3-0,5 ml/min
- Al solicitarla debe indicarse su modalidad trifásica:
 - Fase sin contraste: permite descartar el artefacto generado por píldoras, cuerpos extraños, material de sutura, coprolitos, etc.
 - Fase arterial: se reconoce el sitio de sangrado
 - Fase venosa/portal: se discrimina la difusión del contraste de manera más evidente

En sus modalidades MPR y MIP permiten el análisis de la anatomía vascular a modo de planificación para la realización de RI.

3. Resección extensa en Quirófano

- HDB masiva en la cual la arteriografía o centellografía no detectaron el sitio de sangrado
 - HDB masiva cuando no se dispone de arteriografía o centellografía
 - Imposibilidad de tratamiento por Arteriografía
 - Hemorragia diverticular recurrente (poca evidencia para su recomendación)
- Las complicaciones de este método son frecuentes (morbilidad 60%, mortalidad 10%)

II. Paciente hemodinámicamente estable

Se realizan las medidas generales y se prepara al paciente con Polietilenglicol (PEG) para el caso de hemorragia que se ha autolimitado.

En caso de hemorragia activa podría ser útil la realización de TAC multislice/AngioTAC previo a colonoscopia.

Colonoscopia

- Sensibilidad del 74-100% de los casos, con posibilidad de realizar terapéutica.
- La Colonoscopia urgente, es decir dentro de las 12-24 horas del ingreso del paciente, demostró una alta sensibilidad para el diagnóstico y adecuada terapéutica vs Colonoscopia electiva (42 vs 22% de localización de estigmas de reciente sangrado en hemorragia diverticular), lo que se asocia a disminución de las tasas de resangrado y estadía hospitalaria.
- Es un método seguro, con o sin intervención terapéutica, la frecuencia de perforaciones oscila entre 0,3-0,6%.
- El método endoscópico de hemostasia depende de la etiología: para los casos de hemorragia diverticular se han descrito múltiples estrategias de tratamiento, las angiodisplasias pueden manejarse con APC (si son múltiples podría requerir la resección segmentaria) y en el CCR podría guiar a la resección segmentaria en casos avanzados (aún para casos que se beneficiarían con neoadyuvancia).
- En caso de fallo del tratamiento permitiría guiar la resección colónica segmentaria.
- En ocasiones en donde no se pudo hallar el sitio de sangrado podría ser útil Colonoscopia Second Look (rérito 20,33%).

Tratamiento endoscópico en la Hemorragia Diverticular

- La hemorragia diverticular ocurre en el cuello (50%) o la base del divertículo
- Para su tratamiento existen distintas técnicas disponibles:
 - Métodos de Inyección: adrenalina (1:10000 o 1:20000) o solución salina
 - Métodos Térmicos: APC, coagulación monopolar o bipolar, pinza caliente
 - Métodos mecánicos: Clipping, Banding

A. Técnica de Inyección

- Si existe un sangrado activo o coágulo adherido es posible utilizar inyección con adrenalina (1:20.000).
- Es posible utilizar tratamiento combinado con clips metálicos o métodos térmicos.
- En caso de hemostasia algunos autores sugieren realizar tatuajes con tinta china en 3-4 áreas adyacentes al divertículo en caso de resangrado o necesidad de tratamiento quirúrgico.

B. Técnica de colocación de bandas elásticas (Banding) en sangrado diverticular

El instrumental necesario son clips metálicos, set de bandas elásticas y disponibilidad de métodos alternativos ante fallo terapéutico.

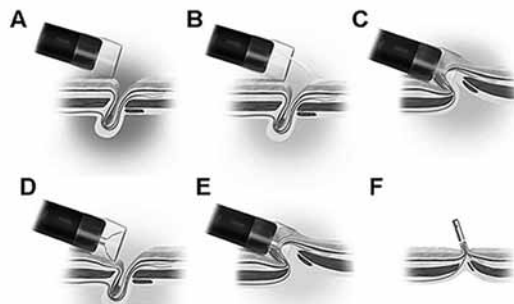
- Ingresar con Colonoscopia, localizar el sitio de sangrado y colocar un clip metálico en la proximidad del divertículo con estigmas de reciente sangrado (para marcar la localización del divertículo sangrante).
- Reinsertar el equipo con el dispositivo para ligadura con bandas.
- Aspirar y evertir el divertículo evaluando la presencia de vaso visible.
- Liberar la banda elástica.

C. Técnica de colocación de clips metálicos (Clipping) en sangrado diverticular

Para su realización se necesitan clips metálicos, capuchón de Colonoscopia (CAP) y disponibilidad de métodos alternativos de hemostasia ante fallo terapéutico.

- Ingresar con CAP y localizar el sitio de sangrado.
- Realizar un lavado y aspirado enérgico. En algunos casos puede ser necesario la inyección con Adrenalina.
- Aspirar y Evertir el divertículo permitiendo su adecuada examinación.
No suele ser un método eficaz en los casos de divertículos de localización en Colon Derecho.
- Identificar el vaso sangrante e ingresar el clip metálico por el canal de trabajo. Es preferible un clip metálico que permita manipular su nivel de apertura y rotación.
- Colocar el Clip sobre el vaso visible.

En caso de no poder colocar el Clip en esta última posición se recomienda realizarlo a manera de cremallera.



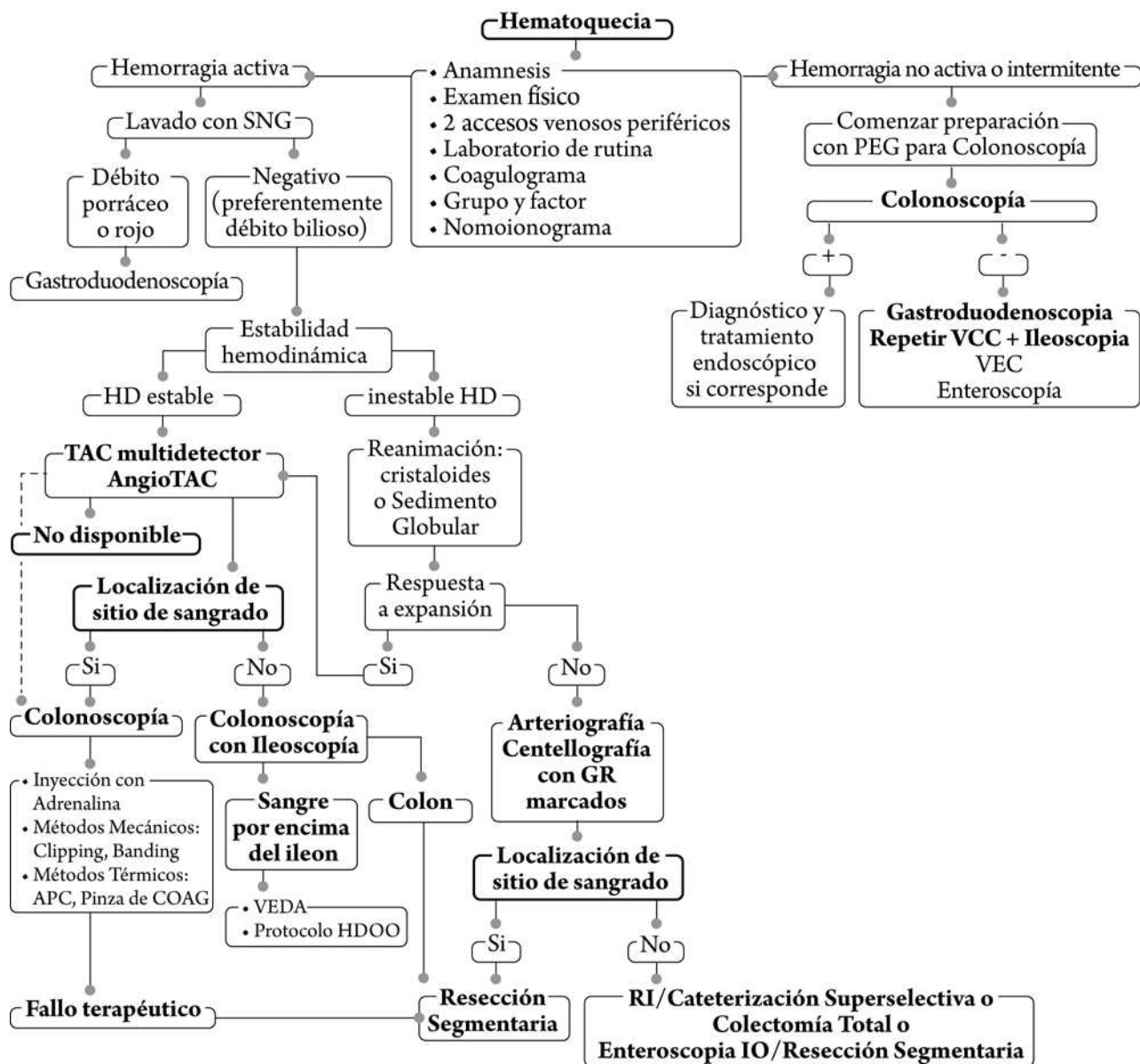
Los métodos de inyección o mecánicos son de eficacia comparable en el control de hemorragia.

Los métodos térmicos no suelen indicarse por el riesgo teórico de perforación.

Los métodos mecánicos tienen la dificultad técnica (banding) de la necesidad de retirar y volver a insertar el equipo con el set de bandas elásticas montado.

En la actualidad se recomienda utilizar el método en el que el operador esté más entrenado.

Algoritmo de diagnóstico y manejo de Hematoquecia



Bibliografía:

1. Lee J, Costantini TW, Coimbra R. Acute lower GI bleeding for the acute care surgeon: current diagnosis and management. *Scand J Surg*. 2009;98(3):135-42.
2. Geffroy Y, Rodallec MH, Boulay-Coletta I. Multidetector CT angiography in acute gastrointestinal bleeding: why, when, and how. *Radiographics*. 2011 May-Jun;31(3):E35-46.
3. Kaltenbach T, Watson R, Shah J. Colonoscopy with clipping is useful in the diagnosis and treatment of diverticular bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;10(2):131-7.
4. Ishii N, Setoyama T, Deshpande GA. Endoscopic band ligation for colonic diverticular hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2012 Feb;75(2):382-7.
5. Setoyama T, Ishii N, Fujita Y. Endoscopic band ligation (EBL) is superior to endoscopic clipping for the treatment of colonic diverticular hemorrhage. *Surg Endosc*. 2011 Nov;25(11):3574-8.
6. Lhewa DY, Strate LL. Pros and cons of colonoscopy in management of acute lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2012 Mar 21;18(11):1185-90.
7. Kerr SF, Puppala S. Acute gastrointestinal haemorrhage: the role of the radiologist. *Postgrad Med J*. 2011 May;87(1027):362-8.
8. Strate LL, Naumann CR. The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;8(4):333-43.
9. García-Mónaco RD, Peralta O, Fernández-Antrúejo L. Superselective embolization in the treatment of massive gastrointestinal bleeding. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011 Jun;41(2):119-28.
10. Teng HC, Liang HL, Lin YH et al. The efficacy and long-term outcome of microcoil embolotherapy for acute lower gastrointestinal bleeding. *Korean J Radiol*. 2013 Mar-Apr;14(2):259-68.
11. Mekaroonkamol P, Chaput KJ, Chae YK et al. Repeat colonoscopy's value in gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Endosc*. 2013 Feb 16;5(2):56-61.
12. SIGN. Chapter 8 Management of lower gastrointestinal bleeding. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding 2008.
13. Chan FK. NSAID-associated lower gastrointestinal bleeding: where do we stand? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;10(10):1060-1.
14. Copland A, Munroe CA, Friedland S et al. Integrating urgent multidetector CT scanning in the diagnostic algorithm of active lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2010 Aug;72(2):402-5.
15. Tanaka Y, Motomura Y, Akahoshi K et al. Predictive factors for colonic diverticular rebleeding: a retrospective analysis of the clinical and colonoscopic features of 111 patients. *Gut Liver*. 2012 Jul;6(3):334-8.
16. Wilkins T, Baird C, Pearson AN. Diverticular bleeding. *Am Fam Physician*. 2009 Nov 1;80(9):977-83.
17. Fingerhut A, Veyrie N. Complicated diverticular disease: the changing paradigm for treatment. *Rev Col Bras Cir*. 2012 Jul-Aug;39(4):322-7.
18. Poncet G, Heluwaert F, Voirin D. Natural history of acute colonic diverticular bleeding: a prospective study in 133 consecutive patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(3):466-71.
19. Ishii N, Hirata N, Omata F et al. Location in the ascending colon is a predictor of refractory colonic diverticular hemorrhage after endoscopic clipping. *Gastrointest Endosc*. 2012 Dec;76(6):1175-81.
20. Jensen DM. The ins and outs of diverticular bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2012 Feb;75(2):388-91.
21. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO et al. An annotated algorithmic approach to acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2001 Jun;53(7):859-63.
22. Davila RE, Rajan E, Adler DG et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2005 Nov;62(5):656-60.
23. Mönkemüller K, Wilcox CM, Muñoz-Navas M. Endoscopic Therapy for Lower Gastrointestinal Bleeding. *Interventional and Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy*. Front Gastrointest Res. Basel, Karger, 2010, vol 27, pp 240–253.
24. Jockey DC. Hemorragia digestiva. *Sleisenger and Fordtrand. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas*. 7 edición. 2004. Capítulo 13. Página 226-268.
25. Wong Kee Song LM, Baron TH. Endoscopic management of acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2008 Aug;103(8):1881-7.
26. Edelman DA, Sugawa C. Lower gastrointestinal bleeding: a review. *Surg Endosc*. 2007 Apr;21(4):514-20.

HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN OSCURO

Autores: Joaquín Epele, Leticia Baroni, Sebastián Esteves

Introducción

Los pacientes con hemorragias gastrointestinales permanecen sin etiología en un 10-20% a pesar de los estudios endoscópicos convencionales (videoendoscopia digestiva alta (VEDA) y videocolonoscopía (VCC), Debemos diferenciar **Hemorragia de Origen Oscuro (HOO)** y **Hemorragia Oculta (HO)**, ya que las mismas constituyen entidades distintas con diferentes enfoques clínico-terapéuticos. Algunos autores incluyen la HO como un subtipo de HOO, con el objetivo de darle un enfoque práctico a este tema, nosotros proponemos diferenciar estas dos entidades.

Hemorragia Oculta

Se define como la presencia de anemia ferropénica y/o test de sangre oculta en materia fecal (SOMF) (+), sin evidencia macroscópica de sangre en heces. También se denomina hemorragia de origen oscuro oculta.

Generalidades

- Se produce como consecuencia de una pérdida que se estima menor a 100-150 ml/día (volúmenes mayores se evidenciarían mediante melena o hematoquezia)
- Su manifestación más frecuente constituye la detección de SOMF (+)
- Cuando la compensación hematológica es insuficiente se evidencia una anemia ferropénica concomitante
- La prevalencia de SOMF (+) en la población general varía de 2-16% (con tasas altas de falsos positivos)

Causas frecuentes de Hemorragia Oculta

- Esofagitis erosiva (*)
- Gastritis erosiva (*)
- Úlcera gástrica
- Cáncer gástrico
- Ectasias vasculares (*)
- Pólipos colorectales (*)
- Cáncer colorrectal (*)
- Patología ano-orificial (*)
- Otras (menos frecuentes): EII, Tumores de intestino delgado, Enfermedad Celíaca, Divertículos, Dieulafoy.
- (*) Más frecuentes

Enfoque Inicial

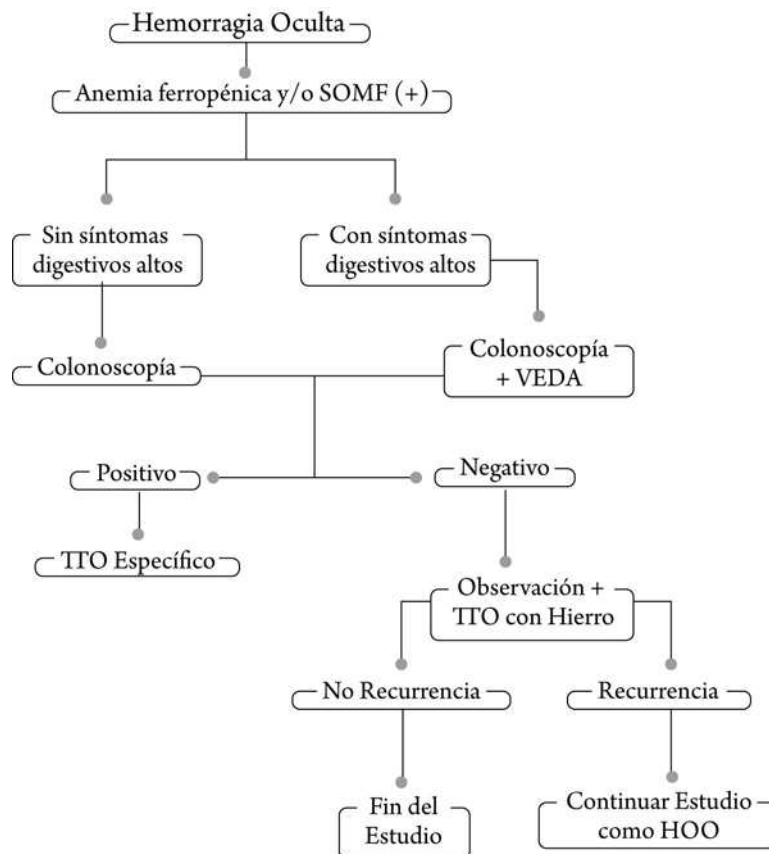
- Anamnesis dirigida y examen físico
 - Signo-sintomatología concomitante nos ayuda a determinar qué prueba endoscópica debe realizarse en primer lugar.
 - Excluir consumo de anticoagulantes y fármacos potencialmente nocivos para la mucosa gastrointestinal (AINEs, alendronato, corticoides).
 - Antecedentes familiares de tumores gastrointestinales, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), coagulopatía, entre otras.
 - Buscar alteraciones cutáneas que se puedan asociar a hemorragia como por ejemplo: máculas pigmentadas labiales del síndrome de Peutz-Jeghers o dermatitis herpetiforme que acompaña a la enfermedad celíaca.
- Todo paciente en el cual se detecte SOMF (+) y/o anemia debe ser estudiado por métodos endoscópicos. La elección del primer estudio a realizar depende de la signo-sintomatología y comorbilidades.

En pacientes asintomáticos el primer estudio a realizar es la colonoscopia (pólipos, cáncer colorrectal, ectasias vasculares).

Por cuestiones prácticas (tiempo-costo/beneficio) y considerando no exponer en dos oportunidades al paciente a una sedación para endoscopia, en nuestro servicio recomendamos la realización de VEDA y VCC al inicio del estudio.

- Con este enfoque se realiza diagnóstico en el 50 a 70% de los pacientes con hemorragia oculta. La mayoría del 30 a 50% restante son autolimitadas (no presentan persistencia ni recurrencia), por lo cual no se continúa el estudio.
- En caso de persistencia o recurrencia se estudiará como una Hemorragia de Origen Oscuro

Hemorragia Oculta



Hemorragia de Origen Oscuro (HOO)

Se define como el sangrado del tracto gastrointestinal que persiste o recurre sin una etiología evidente luego de la realización de una endoscopia digestiva alta, colonoscopia y evaluación radiológica del intestino delgado. La misma se pone en evidencia mediante la constatación de melena o hematoquezia.

Generalidades

- Constituye un verdadero desafío para el gastroenterólogo, ya que en su enfoque diagnóstico se incluye el estudio de una "zona endoscópicamente ciega" con los métodos de estudio habituales
- Generalmente requiere de la realización de múltiples pruebas diagnósticas, necesidad de transfusiones recurrentes, internaciones prolongadas que conllevan a un alto índice de comorbilidades y gastos significativos para el sistema de salud
- Actualmente, en países y centros con recursos, con el advenimiento de la videoendocapsula y la enteroscopia, se propone la denominación de "*hemorragia digestiva media*". La utilidad de estos recursos técnicos permite un enfoque práctico y con alto rédito diagnóstico-terapéutico

Etiología

Las causas pueden subdividirse en tres grupos:

- Lesiones del tracto gastrointestinal (GI) alto y/o bajo que pasaron desapercibidas en el 1º estudio endoscópico
 - Tracto GI alto (por encima del ángulo de Treitz): erosiones o úlceras de Cameron, várices de techo gástrico, úlcera péptica, ectasias vasculares (gástricas/duodenales), lesión de Dieulafoy
 - Tracto GI Bajo (colon-recto y ano): angiectasias, pólipos, cáncer de colon y recto, patología ano-orificial
- Lesiones del Tracto GI Medio (el 5% de las hemorragias digestivas)
 - Pacientes menores de 40 años: tumores de intestino delgado, divertículo de Meckel (más frecuente en < 25 años), lesión de Dieulafoy, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca (complicaciones)
 - Pacientes entre 40 y 60 años: tumores de intestino delgado (adenocarcinoma, tumores neuroendócrinos, linfoma), angiodisplasias (menos frecuente), enfermedad celíaca (complicaciones), úlceras de intestino delgado (AINEs)
 - Pacientes Mayores de 60 años: angiectasias (más frecuente), tumores de intestino delgado, úlceras de intestino delgado (AINEs)
- Causas poco comunes
 - Hemobilia, Fístula Aortoentérica, Hemosuccus Pancreaticus, infecciones intestinales

Métodos diagnósticos disponibles para Estudio de HOO

- Gammagrafía (Scan Nuclear con Glóbulos Rojos Marcados Tc99)
Se indica en pacientes con sangrados presumiblemente activos, con requerimientos transfusionales diarios. Su utilidad en el estudio de las HOO es limitada. Posee un rédito diagnóstico que varía entre 15 y 70%. No ofrece certeza sobre el sitio específico de sangrado en más de la mitad de los casos. Constituye un método seguro, no invasivo, y posee una sensibilidad aprox. 60% para el estudio de HOO. En pacientes con sangrados de 0.1 a 0.5 ml/min la sensibilidad aumenta a valores cercanos al 90%
- Arteriografía (Angiografía Mesentérica)
Al igual que la Gammagrafía se indica en pacientes con sangrado presumiblemente activo (mayor a 0.5 ml/min) y su utilidad en el estudio de las HOO es limitada. Su principal indicación es en pacientes con sangrados masivos, con inestabilidad hemodinámica. Sus ventajas son su especificidad para detección del sitio de sangrado y la posibilidad de realizar intervenciones terapéuticas. Sus principales desventajas están relacionadas con su baja sensibilidad para el sangrado de bajo flujo y que es un método invasivo, con morbilidades asociadas al procedimiento
- Tránsito de intestino delgado
El rol del tránsito de intestino delgado para el estudio de la HOO a declinado en los últimos años con el advenimiento de la cápsula endoscópica. Su rédito diagnóstico es muy bajo (<5%), sobre todo en pacientes con sospecha de lesiones vasculares (causa frecuente de HOO).
Lo consideramos útil solo cuando el paciente además de sangrado evidente presenta sospecha de EII o estenosis de intestino delgado
- Enterotomografía (enteroTC) y enterorresonancia (enteroRM)
Estas técnicas deben ser consideradas cuando la cápsula endoscópica es incompleta, dudosa, negativa o está contraindicada. La enteroTC se prefiere en casos que se sospeche patología neoplásica, mientras que la enteroRM debe ser utilizada en caso de enfermedad inflamatoria sospechada (especialmente pacientes jóvenes). Se pueden realizar angioTC con multidetectores los cuales reportan una buena sensibilidad para sangrados ≥ 0.5 ml/min
- Cápsula endoscópica
La HOO constituye la principal indicación de realización de cápsula endoscópica. Su aparición ha revolucionado el manejo de esta patología y se considera una exploración de primera línea para el estudio de la HOO. El rédito diagnóstico varía entre 45 y 76%, su sensibilidad es cercana al 90% y la especificidad al 95%. Constituye un método seguro, mínimamente invasivo, que permite visualizar la totalidad del intestino delgado. Tiene una duración de 8 horas y muestra dos cuadros por segundo las cuales son transmitidas a un dispositivo y luego bajadas a un software. Ha demostrado ser costo-efectivo como herramienta diagnóstica

y establece estrategias de manejo. Tiene una tasa de falsos negativos del 11% para todas las lesiones en general y del 19% para lesiones de masa únicas incluyendo neoplasias.

Cuanto más cercano en tiempo nos encontremos al episodio de sangrado, mayor será el rédito diagnóstico. Se recomienda dentro de los 3 días siguientes al sangrado.

Contraindicaciones: obstrucción del tracto GI, trastorno de la deglución, gastroparesia, marcapasos.

- **Enteroscopia**

El estudio endoscópico del intestino delgado se puede realizar mediante: Enteroscopia por Pulsión, Enteroscopia intraoperatoria, Enteroscopia simple balón, Enteroscopia doble balón y enteroscopia en espiral

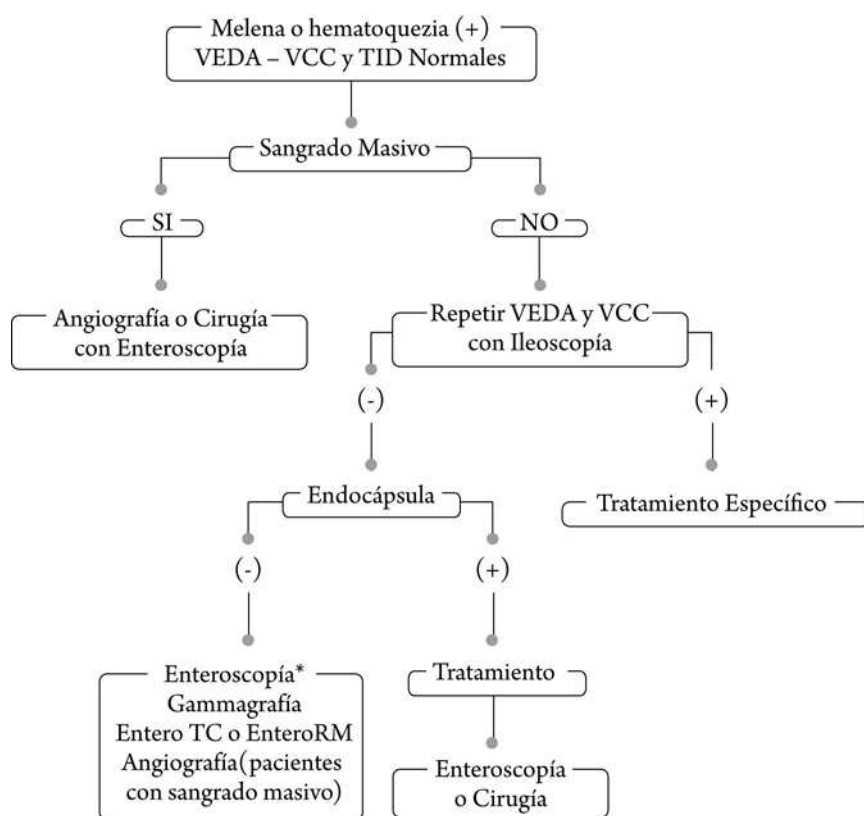
- En la Enteroscopia Push se introduce un endoscopio de mayor longitud a la habitual y se explora hasta yeyuno proximal. Aporta diagnóstico en aproximadamente 15% de los pacientes con HOO y permite realización de técnicas terapéuticas. Su uso ha disminuido con la aparición del enteroscopia profunda.
- Enteroscopia doble/simple balón o espiral. Al igual que la cápsula endoscópica y en asociación con esta última, su aparición ha revolucionado el manejo de las HOO. Permite localizar y fundamentalmente tratar lesiones situadas en cualquier localización del intestino delgado. Solo permite evaluar la totalidad del intestino delgado en aproximadamente el 45% de los casos. El enteroscopia doble balón tiene mayores tasas de evaluación completa del intestino delgado, aunque el rédito diagnóstico es similar en los diferentes tipos de enteroscopios. Su eficacia diagnóstica es del 67 al 80%.
- Enteroscopia intraoperatoria. Constituía el patrón de oro en el estudio de las HOO (eficacia diagnóstica 70 a 100%). Su invasividad, alta morbilidad y la aparición de métodos no invasivos (cápsula endoscópica + enteroscopia) ha quedado en desuso. Constituye una herramienta útil en centros sin recursos endoscópicos de alta complejidad

Enfoque del paciente con HOO

El mismo se detalla en el algoritmo expuesto a continuación. Tener en cuenta los siguientes puntos:

- Dada la variabilidad interobservador y el alto porcentaje de “lesiones perdidas” consideramos útil reenteroscopia a los pacientes con HOO. Idealmente se sugiere realizar enteroscopia por pulsión (con endoscopio de mayor longitud) para exploración de yeyuno proximal y colonoscopia con ileoscopia.
- Si las anteriores son normales, debemos considerar el estado hemodinámico y estimar el ritmo de pérdida de sangre. En caso de sangrados importantes, persistentes o con compromiso hemodinámico se considera la utilización de centellograma con GR-TC99 y/o arteriografía. En caso contrario se inicia con endocápsula.

Hemorragia de Origen Oscuro



*Alta sospecha de angiodisplasias o anatomía alterada por cirugías previas

Bibliografía

1. Savides TJ, Jensen DM. Gastrointestinal bleeding. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9ª Edición. 2010. Chapter 19. Página 285-321.
2. Leighton JA, Goldstein J, Hirota W. et al. Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2003 Nov;58(5):650-5.
3. Eisen GM. Capsule endoscopy indications. *Gastrointest Endosc*. 2006 Vol. 14, No.
4. González Conde B; Estévez Prieto E; Alonso Aguirre P. Hemorragia de Origen Oscuro. *Endoscopia Digestiva Diagnóstica y Terapéutica*. Primera Edición. 2008. Capítulo 43. Páginas 575-587.
5. Raju GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007 Nov;133(5):1697-717.
6. Leighton JA. The role of endoscopic Imaging of the Small Bowel in Clinical Practice. *Am J Gastroenterology* 2011; 106:27-36.
7. Rondonotti E, Marmo R, Petracchini M, et al. The american society for gastrointestinal endoscopy (ASGE) diagnostic algorithm for obscure gastrointestinal bleeding: eight burning questions from everyday clinical practice. *Dig Liver Dis* 2013 (45) 179-185.
8. Bull-Henry K, Al-Kawas F. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician*. 2013;87(6):430-436.
9. Singh A, Marshall C, Chaudhuri, B. et al. Timing of video capsule endoscopy relative to overt obscure GI bleeding: implications from a retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2013;77:761-6.
10. ASGE Standards of practice Committee. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010 (72) No. 3 : 471-479.
11. Filippone A, Cianci R, Milano A. Obscure and occult gastrointestinal bleeding: comparison of different imaging modalities. *Abdom Imaging*. 2012 Feb;37(1):41-52.

ESOFAGITIS CÁUSTICA

Autores: Gustavo Bello, Erica Bianchi

Introducción

Severa injuria de la mucosa esofágica secundaria a la exposición de ésta a agentes cáusticos (ácidos o álcalis).

El daño sobre el esófago y el estómago por la ingesta de cáusticos se asocia a una alta morbi-mortalidad. Las causas de la ingesta pueden ser accidentales, frecuentemente en niños, o voluntarias con fines suicidas, generalmente en adultos (suicidas, psicóticos, alcohólicos).

La severidad y extensión del daño depende de los siguientes factores:

- Propiedades corrosivas de la sustancia ingerida
- Cantidad, concentración, estado del agente (sólido o líquido)
- Duración de la exposición de la mucosa
- Condición previa de la mucosa esofágica

Determinar el tipo de cáustico ingerido tiene *implicancia pronóstica*.

	Ácidos	Álcalis
Tipo de necrosis	Por coagulación	Por liquefacción
pH	Menor a 3	Mayor a 11
Afección	Panmural (+ profunda)	Panmural
Perforación	+++	+
Estenosis	Sí	Sí
Afección sistémica	Más frecuente	Sí
Frecuencia	Menor	Mayor

Existen diferencias puntuales entre los dos tipos de cáusticos. Si bien tanto ácidos como álcalis pueden producir afección panmural, y tienen riesgo de perforación y de afección sistémica; estas tres características son más frecuentes y revisten de mayor gravedad en el caso de ingesta de ácidos. La mortalidad es mayor para el consumo de ácidos que de álcalis, debido probablemente a la gravedad de la afección sistémica (acidosis metabólica severa). En nuestro país es más frecuente la ingesta (tanto accidental como voluntaria) de álcalis, ya que se encuentra en sustancias de uso más cotidiano.

La tasa de complicaciones tardías (estenosis) es similar para ambos tipos de cáusticos en distintos estudios reportados.

Ácidos	Álcalis
Ác. muriático (limpieza de piscinas - inodoros)	Amoníaco (desengrasantes)
Ác. acético (quita óxido)	OH de Na (limpiahornos; cal)
Ác. sulfúrico (fertilizantes - baterías de auto)	OH de Al (quitamanchas)
Ác. clorhídrico (quita sarros - quita óxidos)	OH de K (removedor de pinturas)
Ác. bórico (antisépticos - antifúngicos)	

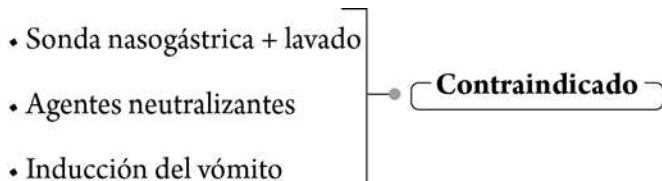
Presentación clínica

Es variable, y los síntomas y/o signos tempranos no se correlacionan con la severidad y con su extensión. Pueden presentar desde lesiones en los labios, cavidad oral, faringe, con hipersalivación; hasta epigastralgia, dolor retroesternal, disfagia u odinofagia. El dolor severo y persistente retroesternal o en el dorso y la palpación de crepitación en la piel de cuello y torso (enfisema subcutáneo) dan indicios de perforación esofágica con mediastinitis. Entre otros síntomas pueden verse: vómitos, hematemesis, distensión abdominal, abdomen en tabla (perforación gástrica con peritonitis).

El estridor, ronquidos, afonía y dificultades respiratorias son menos comunes y resultan de la lesión de la laringe y la epiglottis.

Medidas generales

- Optimización de la vía aérea: en caso de disnea debe realizarse una laringoscopia para valorar la presencia de edema de glotis y la necesidad de intubación orotraqueal o traqueostomía. Los pacientes con lesiones orofaríngeas deben ser controlados de cerca para detectar el desarrollo de obstrucción aérea, ya que esta puede aparecer incluso después de 24 horas de la ingesta
- Sostén hemodinámico y del estado ácido-base: monitoreo estricto de funciones vitales, función renal, hepática y coagulación (laboratorio completo con medio interno)
- Internación en sala general o UTI (según severidad del cuadro)
- Detección temprana de probable perforación (examen clínico + Rx tórax y abdomen)
- Interrogatorio al paciente o familiar. Debemos interrogar acerca de:
 - Tipo de cáustico ingerido: álcali o ácido
 - Cantidad ingerida e intencionalidad
 - Comorbilidades



La sonda nasogástrica aumenta el riesgo de perforación esofágica durante su colocación y paso a través del esófago lesionado. Los agentes neutralizantes al unirse al cáustico producen liberación de calor, ocasionando una lesión exotérmica que empeora la lesión de la mucosa esofagagástrica. La provocación del vómito vuelve a exponer la mucosa esofágica al cáustico y no mejora la evolución clínica.

Endoscopia digestiva alta

La endoscopia digestiva es el Gold Standard para el diagnóstico y visualización de las lesiones producidas por cáusticos, determinando la extensión de las lesiones y su tipo de gravedad.

El tiempo a la endoscopia es un tema controvertido, pero lo más recomendado es realizarla pasadas 12 horas de la ingesta, para observar correctamente las lesiones. No se recomienda realizarla desde las 48 horas hasta 2 semanas desde la ingesta, por encontrarse más débil la pared esofágica en este período.

- Constituye un método seguro
- Permite evadir el sesgo de la disociación clínica/pronóstica
- Es útil para estimación de extensión y severidad del daño del tracto GI
- Los hallazgos endoscópicos tienen correlación adecuada con los resultados clínicos

Contraindicaciones:

- Signos clínicos que sugieran perforación (enfisema subcutáneo, mediastinitis, derrame pleural, distress respiratorio o signos peritoneales)
- Inestabilidad hemodinámica
- Trastornos respiratorios severos
- Edema de glotis

Ante la sospecha de cualquiera de estas afecciones debe procederse a realizar tratamiento específico y retrasar la endoscopia para el momento en el cual el paciente se encuentre en condiciones.

Recomendaciones técnicas:

- Utilizar equipos flexibles y del calibre más fino posible
- Utilizar la mínima cantidad de sedación posible para disminuir el riesgo de aspiración
- Utilizar la mínima insuflación posible
- Evitar maniobras forzadas
- En lo posible realizar estudio completo
- Dejar colocada sonda de nutrición enteral si el paciente presenta indicación de nutrición enteral

Clasificación endoscópica

Grado	Zargar	Modificada de Di Constanzo
0	Sin lesión endoscópica	
1 (mucoso)	Edema, eritema y/o exudado en la mucosa	
2A (transmucoso)	Úlceras superficiales o hemorragia	Úlceración moderada o hemorragia
2B	Úlceras profundas focales o circunferenciales	
3A (transmural)	Múltiples ulceraciones y áreas de necrosis focal	Úlceras extensas y/o hemorragia
3B	Necrosis extensa	

Se estima que en lesiones de grado 0, 1 y 2A la mortalidad y la probabilidad de estenosis es casi nula, en tanto que para las lesiones de grado 2B y 3A reportan una probabilidad de estenosis entre 70 y 100%. La mortalidad en el grado 3B es del 65% y una probabilidad de estenosis del 100%.

Esofagograma baritado

Ante la falta de disponibilidad de la endoscopia digestiva alta, el esofagograma contrastado con bario permite evaluar la extensión de la lesión esofágica en la esofagitis leves y moderadas. La sospecha de perforación contraindica el estudio. Presenta entre un 30% y 60% de falsos negativos. Es útil para controlar el desarrollo de posteriores complicaciones y estenosis.

Manejo

Los pacientes con grado 0, 1 y 2A de la clasificación de Zargar pueden ser tratados ambulatoriamente, iniciando una dieta líquida y, en 24 a 48 hs, pasar a dieta normal. Los de grado 2B y 3 deben ser internados, iniciar alimentación enteral y luego de 48 hs, evaluar ingesta oral de líquidos. Los de grado 3 deben ser cuidadosamente observados buscando signos de perforación, durante por lo menos 1 semana.

- Los corticoides han sido evaluados en diferentes series y los resultados son controvertidos. Se propone como postura prudente considerar la utilización de corticoides en pacientes que presenten injuria mucosa severa (esofagitis grado 3) en los cuales la probabilidad de estenosis sin tratamiento es cercana al 100%, ya que los corticoides podrían prevenir el desarrollo de fibrosis. En caso de utilizarse, la dosis adecuada es 1 a 1,5 mg/kg de prednisona por 14 días y debería considerarse la utilización de antibióticos como profilaxis de infección.

- No es aconsejable la administración de antibióticos de forma rutinaria, aunque deben ser considerados en caso de:
 1. Perforación o sospecha de ella
 2. Fiebre
 3. Leucocitosis o
 4. Administración de corticoesteroides.
 El esquema recomendado es ampicilina/sulbactam 1,5 grs/6 hs por vía EV.
- El soporte nutricional adecuado (dieta hipercalórica e hiperproteica) mejora la evolución y pronóstico a corto y largo plazo, por lo tanto debe ser prioritaria en este tipo de pacientes. En caso de contraindicación de alimentación oral debe considerarse nutrición enteral o parenteral.
- En los grados 1 y 2A se recomienda la administración de un inhibidor de la bomba de protones como única medida de mantenimiento para evitar que el reflujo ácido-gástrico pueda aumentar las lesiones.
- Ante signos clínicos de perforación, con mediastinitis o peritonitis, o los pacientes que presentan áreas extensas de necrosis, está indicada la cirugía de urgencia. La técnica más aceptada es la esofagectomía subtotal más gastrectomía total con doble abordaje cervical y abdominal transdiafragmático y con yeyunostomía de alimentación.
- Estudios recientes han mostrado eficacia y seguridad en la implantación prolongada (entre 3 y 6 semanas) de una prótesis plástica recubierta en el esófago o de una sonda nasogástrica en la prevención de la estenosis esofágica. Esto podría prevenir la adherencia de las paredes del esófago injuriado. Esta técnica permite iniciar la alimentación de forma inmediata y evita el uso de corticoesteroides. Aunque faltan estudios controlados que apoyen su utilización, podrían constituir una opción válida en pacientes con esofagitis severas.
- Se encuentran en proceso de investigación la utilización de drogas como N-acetilcisteína, penicilamina y mitomicina C, para disminuir el grado de reticulización del colágeno, inhibir la síntesis de proteínas y formación de cicatrices con la posterior estenosis esofágica. Hasta el momento sólo hay ensayos en animales.

Complicaciones

La complicación tardía más frecuente es la estenosis benigna, más de un tercio la desarrollarán, principalmente los que presentaron grado 2B o 3. La más grave en agudo es la perforación esofágica con la consiguiente mediastinitis.

Manejo de la estenosis esofágica

1. Generalmente se inicia a los 2 meses de la injuria cáustica.
2. Hay que determinar si es pasible de resolución endoscópica o quirúrgica. El tratamiento de elección es la dilatación endoscópica con balón neumático, ya que la mayoría tienen buena respuesta pero requieren dilataciones reiteradas. Las estenosis que comprometen toda la longitud del esófago o bien aquellas que presentan distribución segmentaria suelen ser resistentes a las dilataciones y habitualmente requieren resolución quirúrgica.
3. Realizar dilataciones endoscópicas programadas y seriadas: la tasa de éxito es de aproximadamente el 50%.
El número medio de dilataciones es de 6 +/- 2 sesiones. Las dilataciones se pueden realizar con bujías o balón.
La colocación de prótesis por un período corto (3 a 6 semanas) constituye actualmente una opción a tener en cuenta.
4. Ante dilatación efectiva y persistencia de disfagia debe realizarse una manometría esofágica. La afección profunda de la pared esofágica puede comprometer la innervación submucosa y muscular del esófago y comprometer así la motilidad.

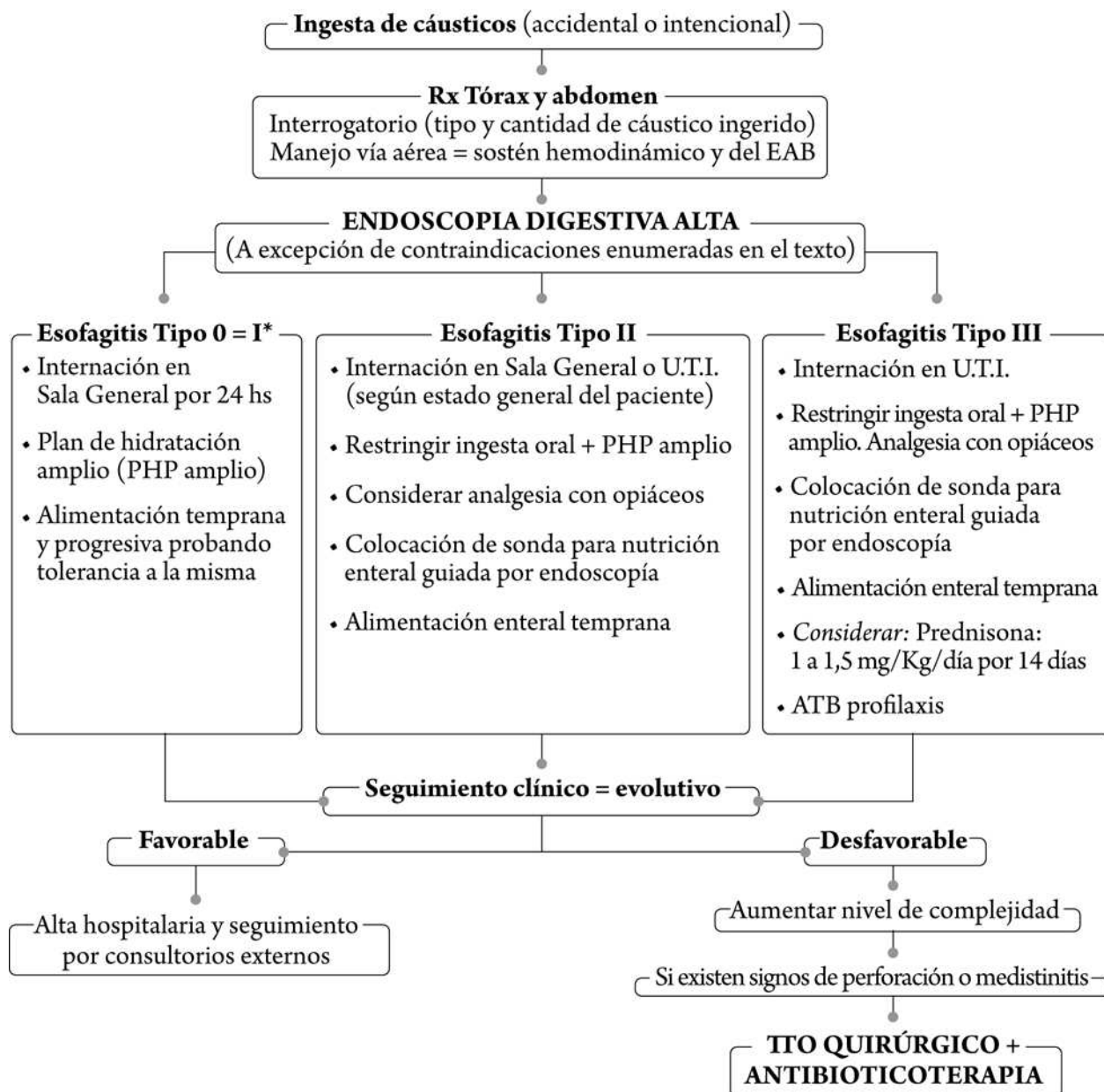
Pronóstico

- **Edad:** a mayor edad existe mayor mortalidad, aunque existe el sesgo de la intencionalidad. En la práctica diaria la mayoría de los adultos que ingieren cáusticos lo hacen con fines suicidas, en consecuencia la cantidad ingerida es mayor que en los niños con ingesta accidentales
- **Tipo de cáustico:** como se expuso previamente la ingesta de ácidos fuertes reviste de mayor gravedad y peor pronóstico. Existen reportes que indican una mortalidad global del 24% para ácidos fuertes vs. un 12% de álcalis
- **Recuento de GB > 20,000/mm³:** la leucocitosis constituye un parámetro indirecto de complicación local (mediastinitis) y sistémica (SIRS), por lo cual su presencia indica peor pronóstico
- **Compromiso severo de la mucosa gástrica:** la presencia de úlceras gástricas profundas o necrosis de la mucosa gástrica constituyen factores predictores independientes de mortalidad

Esofagitis cáustica y cáncer de esófago

El riesgo de carcinoma epidermoide de esófago está incrementado en pacientes con antecedente de injuria severa por cáusticos. Se estima que el riesgo de cáncer de esófago es entre 1000 y 3000 veces mayor en estos pacientes que en la población general, y mayor aún en los que sufren posteriormente otras lesiones erosivas en el esófago. El intervalo medio entre la exposición al cáustico y el desarrollo de cáncer es de aproximadamente 40 años. Se recomienda realizar controles endoscópicos, que deben comenzar luego de 15 a 20 años de la ingesta del cáustico. Se aconseja que el intervalo de las exploraciones no debe ser mayor de 1 a 3 años.

Algoritmo de manejo inicial ante consumo de cáusticos



*Nota: en caso de que el paciente no presente lesiones en la endoscopia digestiva alta (Tipo 0), se encuentre en buen estado general y asintomático puede evitarse la internación y realizarse seguimiento ambulatorio.

Bibliografía:

1. Lupa M, Magne J, Guarisco L, et al. "Update on the diagnosis and treatment of caustic ingestion". *The Ochsner Journal* 2009; 9:54-59.
2. Hao-Tsi C, Chi-Liang C, Cheng-Hui L, et al. "Caustic ingestion in adults: The role of endoscopic classification in predicting outcome". *BMC Gastroenterology* 2008; 8:31,1-7.
3. Triadafilopoulos G. "Caustic esophageal injury in adults". *Up To Date*. Marzo 2013.
4. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, et al. "The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns". *Gastrointestinal Endoscopy* 1991; 37:165-169.
5. Villagomez G. "Rol de la endoscopia en el manejo de las lesiones esofágicas producidas por agentes cáusticos". *Temas de endoscopia digestiva*. Editora Revinte R Ltd. 1997; 71-76.
6. Rigob GP, Camellini L, et al. "What is the Utility of Selected Clinical and Endoscopic Parameters in Predicting the Risk of Death after Caustic Ingestion?". *Endoscopy* 2002; 34(4): 304-310.
7. Mamedes RC, De Mello Filho FV. "Treatment of caustic ingestion: an analysis of 239 cases". *Diseases of Esophagus* 2002; 15: 210-213.
8. Erdogan E, Tekan G, et al. "Management of Esophagogastric Corrosive Injuries in Children". *Eur J Pediatric Surg* 2003; 13: 289-293.
9. Poley J W, Steyberg EW, Kuipers EJ, et al. "Ingestion of Acid and Alkaline Agents: outcome and prognostic value of early upper endoscopy". *Gastrointestinal Endoscopy* 2004 (60), 3: 372-377.
10. Taillard Piñeyro D, Campo Fernández de los Ríos R. "Lesiones por ingestión de cáusticos". *Guías de la Asociación Española de Gastroenterología*. Año 2005. Capítulo 5. Pág. 31 a 37.
11. 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". *Gastrointestinal Endoscopy* 2006, (63) 4: 570-580.
12. Argüelles Arias F, Sánchez-Gey Venegas S, Herreras Gutiérrez JM. "Otras esofagitis. Etiología infecciosa. Etiología tóxica/cáustica. Esofagitis eosinofílica". *Medicine*. 2008; 10 (1): 12-9.

COLANGITIS

Autora: Leticia Baroni

Definición

Infección bacteriana de la vía biliar con signos y síntomas clínicos de un cuadro infeccioso. Para ello es necesario la presencia de microorganismos en la bilis y el aumento de la presión dentro del árbol biliar lo cual produce regurgitación de bilis infectada hacia la circulación y las consiguientes manifestaciones sistémicas de septicemia. Constituye una de las manifestaciones más graves de la coledocolitiasis con una mortalidad aproximada del 10%. La mayor parte de los casos (80%) son formas leves. Para que exista colangitis debe existir infección más obstrucción.

Etiología

Coledocolitiasis

Produce disminución del flujo biliar reduciendo así las propiedades antibacterianas de las sales biliares y la producción de IgA biliar favoreciendo de esta manera el estasis y reflujo hacia la circulación.

Iatrogénica

Introducción de bacterias en la vía biliar generalmente luego de una CPRE.

Entre el 10 - 30 % de los casos de colangitis aguda son obstrucciones malignas (tumor de vía biliar, de vesícula, ampuloma, tumor de páncreas).

Otras causas: Fibrosis papilar; Divertículo duodenal; parasitosis; pancreatitis; estenosis benigna.

Los organismos comunes de los cultivos son: *Escherichia coli*; *Klebsiella spp*; *Enterobacter spp*; *Enterococcus spp*. El anaerobio más común es *Clostridium spp* que generalmente se asocia a formas severas. La *pseudomona spp* está vinculada a la contaminación del endoscopio.

Presentación clínica

Tríada de Charcot

- Dolor abdominal.
- Fiebre.
- Ictericia.

Pentada de Reynolds: Los anteriores más

- Shock.
- Deterioro del sensorio.

Métodos Complementarios

Laboratorio:

- Glóbulos Blancos, PCR, plaquetas, urea, creatinina, protrombina, amilasa; Hepatograma: TGO, TGP, FAL, GGT, Bilirrubina.
- Hemocultivos.

Ecografía abdominal:

Se puede observar:

- Dilatación de la vía biliar.

- Litiasis en conductos biliares.
- Colecistitis: se asocia frecuentemente a colangitis y más aún cuando es por litiasis.
- Ecos portales irregulares: Debido a la proximidad de las ramas portales a los conductos biliares, los procesos inflamatorios de éstos pueden afectar al epitelio vascular produciendo ecos irregulares dentro de las mismas.

Evaluación de severidad

Leve (Grado I)

Colangitis aguda que responde a tratamiento médico inicial.

Moderada (Grado II)

Colangitis aguda asociada con al menos dos de las siguientes:

- Glóbulos Blancos > de 12.000 o < de 4.000/mm³.
- Fiebre > 39°C.
- Edad: > 75 años.
- Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total >5 mg/dl).
- Hipoalbuminemia.

Severa (Grado III)

Es aquella que tiene signos de disfunción orgánica.

- Hipotensión que requiere estabilización con inotrópicos.
- Deterioro del sensorio.
- PaO₂: FiO₂ < 300.
- Falla renal aguda (oliguria o creatinina sérica >2.0mg/dl).
- Plaquetas < 100.000/mm³.
- Disfunción hepática (Rin >1.5).

Manejo

Evaluación inicial

Antecedente de :

- Ictericia.
- Colangitis.
- Enfermedad biliar conocida.
- Cirugía anterior que modifique la anatomía.
- Procedimientos previos.
- Uso reciente de antibióticos.
- Síntomas constitucionales.

Examen físico

- Signos vitales.
- Triada de Charcot.
- Masa palpable.

Laboratorio

Ecografía abdominal

Tratamiento antibiótico

- Ampicilina/sulbactam 3 gr / 6 hs.
 - Ciprofloxacina 400mg/12 hs + Metronidazol 500 mg/8 hs.
 - Piperazilina/ tazobactam 4.5 gr/ 6 hs (si la vía biliar fue instrumentada previamente).
- El tiempo de tratamiento es de 7 a 10 días. Cuando el paciente presenta buena evolución luego de 48 hs de haber instaurado el tratamiento y no presenta fiebre se puede rotar a vía oral.

Drenaje Biliar

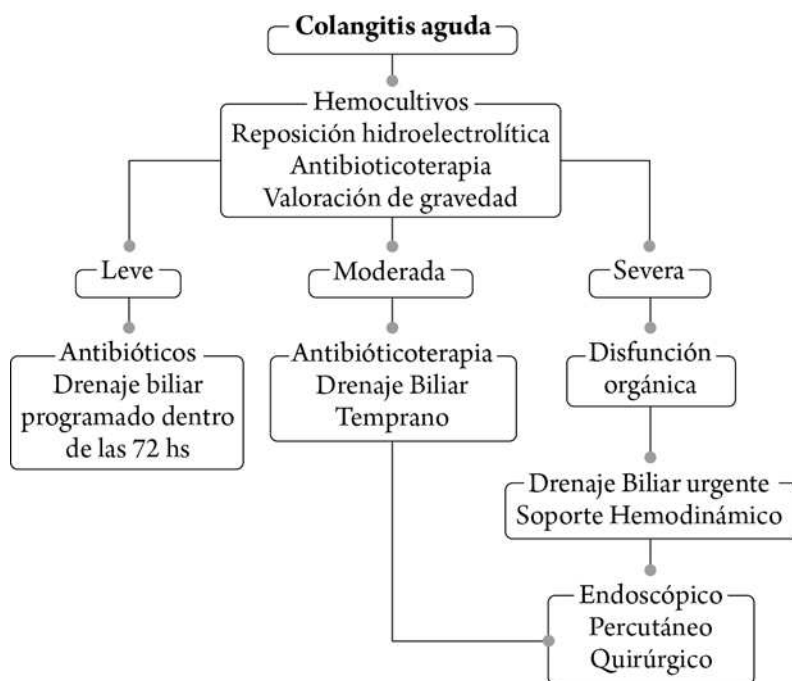
Puede ser endoscópico, percutáneo o quirúrgico.

- Opciones de drenaje endoscópico:
 - Catéter naso biliar: de elección en colangitis supuradas. Nos permite lavar cada 4 hs con solución fisiológica estéril. Recordar que antes de retirar el catéter se debe realizar una colangiografía a través del mismo para descartar litiasis o estenosis que no se hayan evaluado.
 - Endoprótesis sin esfinteropapilotomía.
 - Esfinteropapilotomía con extracción de cálculos y colocación de endoprótesis si fuera necesario.

Tiempo de drenaje según la severidad.

- Electivo: en colangitis leve.
- Dentro de 24 a 48 hs: en colangitis moderada.
- Urgente: en colangitis severa previa estabilización hemodinámica del paciente.

Manejo de Colangitis Aguda



Bibliografía

1. F. Miura et al: Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecistitis: Tokyo Guidelines - Journal Hepato-Biliary- Pancreatic Surgery- 2007.
2. Tadahiro Takada et al: Update Tokyo Guidelines for the management of acute colangitis and cholecistitis - Journal Hepatobiliary Pancreatic Surgery (2013)20:1-105
3. Juan Rodés, Jean Pierre Benhamou, Johannes Bircher, Neil McIntyre, Mario Rizzetto - Tratado de Hepatología 2ª edición
4. Diagnosis and Management of acute cholangitis. Lee, J Nat Rev Gastroenterology and Hepatology - 6 (S33 - S41) 2009.
5. Ecografía Abdominal 2ª edición - Segura, JM
6. Colangitis y Colecistitis Aguda - Asociación Española de Gastroenterología - A. Naranjo Rodríguez; L. Martín Herrera

CUERPOS EXTRAÑOS

Autor: Leonardo Garavento

Introducción

La ingestión accidental o voluntaria de cuerpos extraños (CE) es un problema frecuente en la práctica clínica. Es más frecuente en niños con edades entre 6 meses y 3 años, en personas con prótesis dentales, especialmente aquellas que recubren el paladar, en pacientes psiquiátricos, en pacientes con déficit o deterioro cognitivo, en alcohólicos y en aquellos que buscan una ganancia secundaria como presos y narcotraficantes. La impactación del bolo alimenticio se produce generalmente en aquellos pacientes que presentan una patología esofágica de base.

Las guías de la ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) refieren que aproximadamente el 90 % de los cuerpos extraños pasan espontáneamente a través del tracto gastrointestinal y solo el 10-20% requiere manejo endoscópico, siendo <1% la necesidad de cirugía. En nuestra experiencia, en concordancia con trabajos de otros autores, casi todos los pacientes deben ser manejados endoscópicamente.

Clasificación

Tipos de cuerpo extraño

- Impactación de bolo alimenticio
- Verdaderos cuerpos extraños:
 - Romos: botones, monedas, topos de gastrostomía
 - Puntiguados: huesos, espinas de pescado, palillos, clavos, prótesis dentarias
 - Misceláneos: baterías, paquetes de narcóticos, etc.

Sitios de alojamiento

- Áreas de estrechamiento fisiológico:
 - Músculo cricofaríngeo (más frecuente en niños)
 - Hiato diafragmático (más frecuente en adultos)
 - Válvula ileocecal
 - Improntas del cayado aórtico o bronquio fuente izquierdo
 - Píloro
 - Arco duodenal
 - Ano
- Estrechamientos patológicos
 - Estenosis péptica
 - Patología maligna del tracto digestivo (frecuente en series de China)
 - Anillos y membranas esofágicas
 - Lesiones subepiteliales esofágicas
 - Áreas de compresión extrínseca por tumores o adenopatías

Epidemiología

En EEUU mueren aproximadamente 1500 personas por año por ingestión de CE. La incidencia anual de impactación es de 13 cada 100000 hab.

Los episodios recurrentes ocurren generalmente en prisioneros, pacientes psiquiátricos y con estenosis pépticas. Los episodios de impactación ocurren por lo general en pacientes con factores predisponentes, en un estudio se encontró alguna enfermedad predisponente en el 88 a 97%, también se ha observado la asociación con la esofagitis eosinofílica hasta en el 54% de los adultos con impactación.

La localización del CE depende de la edad, tipo de CE, tiempo de ingestión y factores predisponentes. La mayoría de los CE se alojan en el esófago (28-68%) principalmente en el 1/3 superior.

Los riesgos de perforación son mayores cuando se trata de CE metálicos afilados o puntiagudos, huesos, espinas de pescado o palillos.

Fisiopatología

El mecanismo de producción se basa en dos variables: el estado del esófago y el tipo de cuerpo extraño ingerido. En la impactación una masticación insuficiente y la deglución brusca pueden llevar al episodio agudo.

Factores de riesgo	
Sexo masculino	Enfermedad psiquiátrica
Estenosis de esófago	Prisioneros.
Trastorno motor esofágico	Prótesis dentales
Enfermedad neuromuscular	Deterioro cognitivo
Espondilitis anquilosante	

Diagnóstico

Historia clínica: Una historia clínica cuidadosa que incluya la hora de la ingestión, el tipo de objeto y la sintomatología es fundamental. La localización del nivel del malestar no es confiable cuando el objeto se encuentra en el esófago, pero si cuando se encuentra en hipofaringe.

Los síntomas más comunes son: odinofagia, disfagia, disfonía, sialorrea, sensación de cuerpo extraño, tos y estridor. La fiebre, dificultad respiratoria o dolor intenso son signos de complicación. En los niños pequeños y pacientes con retardo mental debe mantenerse una alta sospecha o recurrir a un testigo. Estos pueden presentarse con incapacidad para deglutir, sensación de ahogo, vómitos o sialorrea sanguinolenta.

El examen físico debe dirigirse a la búsqueda de complicaciones como perforación u obstrucción, como ser eritema, tumefacción, hipersensibilidad, crepitación, signos de derrame pleural, disnea, cianosis, y dolor epigástrico o abdomen agudo en los casos de perforación de esófago inferior. También debe hacerse una inspección de la cavidad oral, faringe y cavidades nasales para descartar CE supracricoides.

Imágenes: algunos cuerpos extraños verdaderos son radioopacos. Debe solicitarse Rx de cuello, tórax, abdomen y pelvis de frente y perfil, de acuerdo a la sospecha (poca sensibilidad y alta especificidad). No debe buscarse solo el cuerpo extraño sino objetivar la presencia de complicaciones como aire prevertebral, neumomediastino, ensanchamiento mediastinal o derrame pleural.

No todos los CE son radioopacos, como las espinas de pescado, huesos de pollo, plásticos, vidrios, madera y la impactación del bolo alimenticio, por lo que la no visualización por radiología no excluye su presencia ni debe retrasar la endoscopia.

No están indicados los estudios contrastados por el riesgo de aspiración y la dificultad que generan durante la evaluación endoscópica; estos sólo deben realizarse ante cuadros poco claros o inespecíficos, y realizarlos de manera cautelosa.

En casos de sospecha de perforación está indicada la realización de una TAC para su evaluación.

Endoscopia: es el método de elección para la mayoría de los centros de atención. En aquellos pacientes con síntomas persistentes debe realizarse la videoesofagogastroduodenoscopia (VEDA), aún si la radiografía es negativa. Además, en aquellos pacientes con sospecha de impactación de bolo alimenticio sin hueso, sin evidencia clínica de complicaciones, puede realizarse la evaluación endoscópica sin imágenes radiográficas previas.

Manejo

Se han descrito varias modalidades de manejo: observación (paciente internado o ambulatorio), terapia farmacológica, endoscopia flexible o rígida. La mayoría de los CE pueden ser removidos endoscópicamente con un endoscopio flexible, por lo que es el método de elección, con una tasa de éxito que entre el 83% y 98% con bajo porcentaje de complicaciones.

Endoscopia flexible

Se puede realizar bajo anestesia local o sedoanalgesia, es más adecuada para objetos intratorácicos, con igual eficacia y menor tasa de complicaciones que el endoscopio rígido, por lo que es el método de elección en nuestro hospital. Es recomendable que los pacientes se encuentren en un ayuno mayor de 4-6 horas para disminuir el riesgo de broncoaspiración. En ocasiones es recomendable la intubación orotraqueal de los pacientes para proteger la vía aérea (algunos CE de esófago proximal, múltiples objetos u objetos difíciles de remover). Aquellos elementos que generan obstrucción esofágica, los que se encuentran en estómago y pueden generar lesión mecánica o tóxica deben ser retirados. El retraso en la resolución endoscópica disminuye la tasa de éxito en la extracción del CE y aumenta el riesgo de complicaciones como la perforación.

Como ya referimos existen diferencias entre las guías de la ASGE y el manejo que recomendamos en nuestro servicio. Nosotros realizamos la VEDA a casi la totalidad de los pacientes, estas diferencias se deben a diferentes variables como: muchos de los CE ingeridos son espinas de pescado, huesos de pollo y prótesis dentales, que tienen mayores probabilidades de generar complicaciones; el costo de la endoscopia es mucho menor que en EEUU. Por esto todo CE pasible de ser removido endoscópicamente debe retirarse.

- Tiempo para la endoscopia: en ninguna circunstancia los CE deben permanecer en esófago más de 24 horas. Los objetos que progresan espontáneamente a estómago deben ser retirados si permanecen en la misma localización por más de 72 hs, ya que la expulsión espontánea es poco probable. Clásicamente se divide a los pacientes que van a ser manejados endoscópicamente (la mayoría en nuestro servicio) en 3 grupos:

Emergencia	Obstrucción esofágica (falla del manejo de secreciones orales)
	Pilas o baterías en esófago
	Objetos corto-punzantes en esófago
Urgencia	VEDA dentro de las 24 horas
	CE esofágicos no corto-punzantes
	Impactación del bolo alimenticio sin obstrucción completa
	Objetos corto-punzantes en estómago o duodeno
	CE > 6 cm de longitud
	CE magnéticos
No Urgente	Las monedas pueden ser observadas por 12-24 hs en pacientes asintomáticos
	CE romos en estómago >2,5 cm
	Pilas o baterías en estómago en pacientes sin síntomas de lesión pueden ser observados por 48 hs (se recomienda igualmente su extracción)
	CE romos que no atraviesan el estómago en 3-4 semanas
	CE romos distales al duodeno que permanecen en la misma localización por más de 1 semana (Enteroscopia o cirugía)

Cirugía

Rara vez realizada, indicada en casos de perforación, otras complicaciones y falla de la terapéutica endoscópica.

Otros métodos

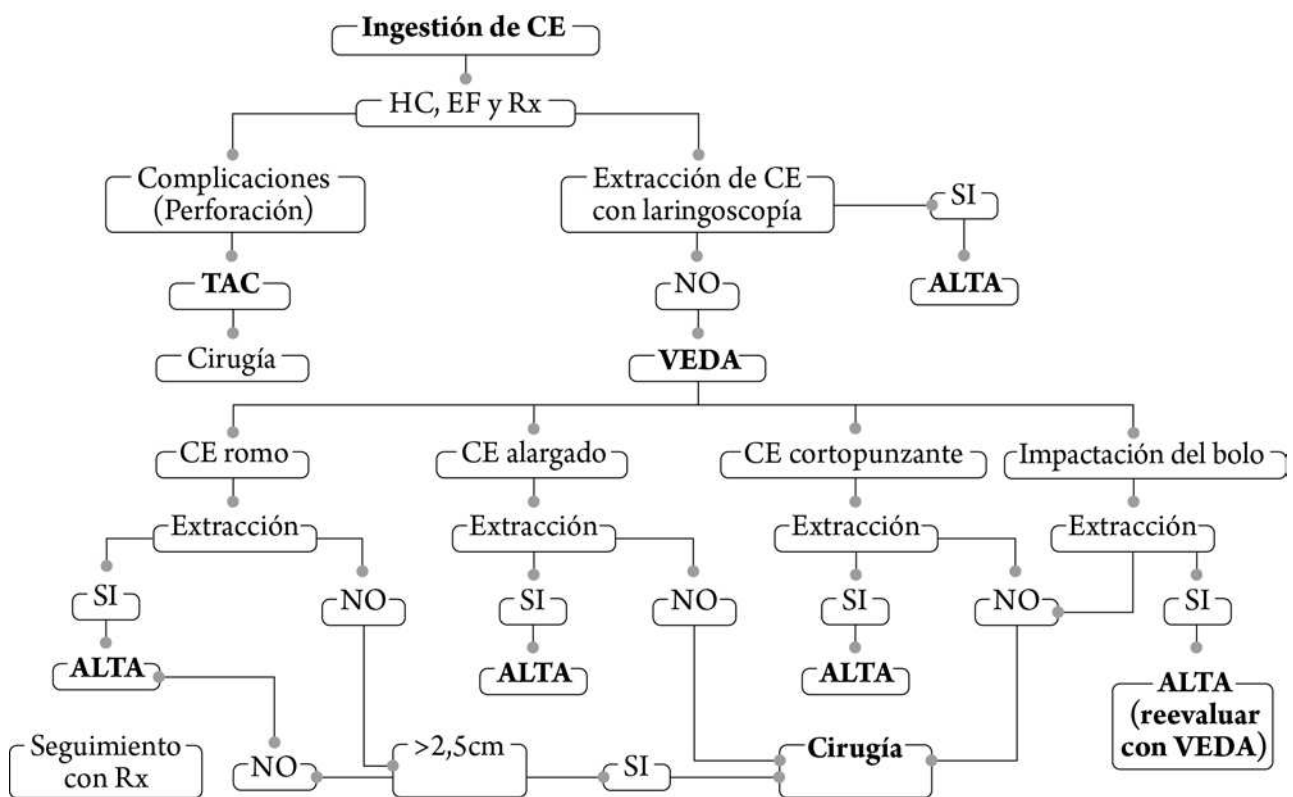
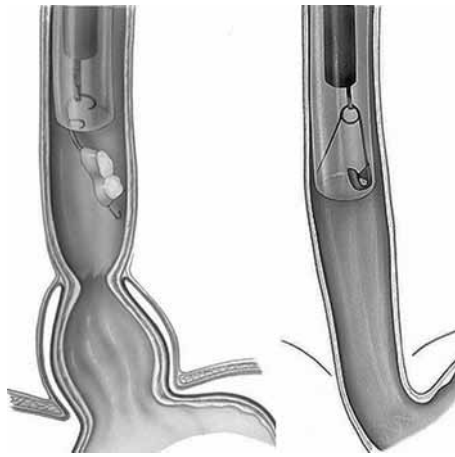
- **Observación:** indicada en pacientes asintomáticos, con ingestión de CE no peligrosos durante periodos de menos de 24 hs, y sin síntomas respiratorios o antecedentes de enfermedad esofágica o cirugía. Estos pacientes deben ser evaluados dentro de las 24 hs y en caso de persistir en esófago deben ser removidos endoscópicamente.
- **Tratamiento farmacológico:** se ha utilizado diazepam o glucagón para favorecer la progresión del CE. Tiene las mismas indicaciones previamente descriptas.
- **Extracción con sonda Foley:** es un método relativamente seguro, con bajos costos. Se debe progresar el catéter distal al CE, inflar el balón y extraer el catéter junto al cuerpo extraño proximalmente. Se realiza con guía fluoroscópica y en posición de Trendelenburg. Está recomendado para la extracción de monedas en niños que no muestran signos de edema esofágico que compromete la vía aérea. Contraindicado para CE ingeridos hace más de 24 hs o cronología incierta, estenosis esofágica o cirugía conocida, signos o síntomas de obstrucción esofágica, estridor o compromiso respiratorio.

Manejo endoscópico

Equipamiento: endoscopio flexible, sobretubo (principalmente para objetos cortopunzantes), accesorios como asas de polipectomía, pinzas diente de ratón o cocodrilo, asa de Roth, canastilla de Dormia, fórceps de Magill.

Grupos específicos de CE:

- **Impactación de bolo alimenticio:** si el paciente puede manejar las secreciones la endoscopia puede posponerse; sin embargo no más de 12-24 hs. Se debe visualizar el tipo y el lugar de la impactación. Usar desde asas, pinzas, canastillas, etc para realizar la extracción completa o en piecemeal. No es recomendable intentar la progresión del bolo alimenticio hacia el estómago sin antes haber tenido una visión directa del mismo y descartado la presencia de estenosis esofágica. Si con la distensión esofágica se puede saltar el bolo y visualizar estómago podemos retirar el endoscopio y utilizarlo para empujar suavemente el bolo hacia el estómago. Otra técnica a utilizar es colocar un sobretubo y el kit de ligadura endoscópica para usarlo como un dispositivo de aspiración bajo visión directa.
- **Objetos romos:** monedas y pilas de disco, son los más comunes en la población pediátrica. Si se hallan alojados en esófago deben retirarse endoscópicamente. Cuando el cuerpo extraño ha ingresado al estómago se recomienda el manejo conservador. La mayoría pasan en 4 a 6 días. Mientras se espera el paso del cuerpo extraño, el paciente está con dieta general, realizando evaluación radiológica semanal. Aquellos objetos que a las 3 a 4 semanas no hayan pasado el píloro deben ser retirados por endoscopia. Una vez que pasen el estómago si permanecen mas de una semana, deben ser extraídos por cirugía.
- **Objetos puntiagudos:** la mayoría de los CE no son visibles radiológicamente, por lo que está indicada la endoscopia en la mayoría de los casos. Una vez que pasan al estómago, pueden atravesar el tracto gastrointestinal, pero se han reportado complicaciones hasta en el 35% de los casos, por lo que siempre está indicada su remoción endoscópica cuando sea posible.
- **Pilas:** A causa de la presión directa de la pila en el esófago y el escape del álcali, puede ocurrir necrosis y perforación rápidamente. Por esto se debe realizar una radiografía inmediatamente y luego la evaluación endoscópica. Si han pasado el estómago, la mayoría se eliminan por materia fecal, realizar Rx cada 3-4 días.
- **Objetos alargados:** aquellos mayores de 6 cm deben ser extraídos porque no atraviesan el arco duodenal. Se aconseja el uso de sobretubo. Se agarra el objeto con un asa o canasta, se lleva hacia el sobretubo y se retira todo junto (CE + sobretubo + endoscopio).
- **Paquetes de narcóticos:** una persona puede llevar múltiples paquetes de narcóticos como cocaína o heroína en el estómago, la ruptura de uno de ellos puede ser fatal. El diagnóstico es radiológico y no debe intentarse la extracción endoscópica. El paciente deberá permanecer internado y ante ruptura o falla de progresión está indicada la cirugía.



Bibliografía:

1. Soehendra N, et al; Foreign body extraction; Therapeutic Endoscopy: Color Atlas of Operative Techniques for the Gastrointestinal Tract 2° Edition; Thieme, 2005; cap 1; 2-12.
2. Webb WA; Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: update; Gastrointest Endosc. 1995 Jan;41(1):39-51.
3. Ashraf O; Foreign body in the esophagus: a review; Sao Paulo Med J. 2006 Nov 7;124(6):346-9.
4. Li ZS, Sun ZX, Zou DW, et al; Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China; Gastrointest Endosc. 2006 Oct;64(4):485-92.
5. Ginsberg GG; Management of ingested foreign objects and food bolus impactions; Gastrointest Endosc. 1995 Jan;41(1):33-8.
6. Ko HH, Enns R; Review of food bolus management; Can J Gastroenterol. 2008 Oct;22(10):805-8.
7. Rybojad B, Niedzielska G, Niedzielski A, et al; Esophageal foreign bodies in pediatric patients: a thirteen-year retrospective study; ScientificWorldJournal. 2012;2012:102642.
8. Salej Higgins J; Cuerpo Extraño en el Tracto Digestivo Superior; IV Curso de Urgencias en Gastroenterología 2004; 10-13.
9. Triadafilopoulos G, et al; Ingested foreign bodies and food bolus impactions in adults; UpToDate 2011 Oct.

POLIPECTOMÍA/RME/DSE

Autor: Roberto Barros

Polipectomía

La extirpación endoscópica de un pólipo es importante debido a que permite su tipificación histológica y la valoración de la displasia y los posibles focos de carcinoma. Pero principalmente permite interrumpir la secuencia adenoma-carcinoma, convirtiéndose en la mejor herramienta para prevenir el cáncer colorrectal.

Indicaciones

En general en todos los pólipos rectocolónicos debe realizarse la polipectomía endoscópica, siempre que su tamaño, ubicación y morfología lo permitan.

Ante un caso de síndrome de poliposis se harán las polipectomías imprescindibles para un diagnóstico histológico o para resolver un problema hemorrágico u obstructivo.

Si coexisten pólipos con cáncer de colon habrá que analizar la proximidad de las lesiones, ya que, en algunos casos, los pólipos quedarán incluidos en la pieza de resección quirúrgica, lo que hará innecesaria la polipectomía previa a la cirugía.

Contraindicaciones

- Pólipo que ocupa más de un tercio de la circunferencia de la pared del colon
- Pólipo que se extiende por todo un haustra, afectando a ambos pliegues interhaustrales
- Pólipo que asienta en el orificio apendicular
- Ausencia de consentimiento informado firmado por el paciente

Situaciones que no contraindican la polipectomía, pero es necesario posponerla para mayor seguridad:

- Pacientes con tratamiento anticoagulante o antiagregante
- Deficiente preparación de colon
- Paciente con marcapasos/desfibrilador

Cuando se va a proceder a una polipectomía es necesario que el paciente tenga las variables de su coagulación sanguínea en valores dentro de la normalidad, aunque la solicitud de estos estudios, para descartar alteraciones de la coagulación, no se recomienda de manera rutinaria.

Complicaciones

Las principales complicaciones de la polipectomía endoscópica son la hemorragia, perforación y el síndrome postpolipectomía. (Para el detalle de cada una de las complicaciones remitirse al capítulo correspondiente).

Aspectos técnicos

Materiales y Accesorios Endoscópicos

A continuación se describen los materiales y accesorios indispensables para la realización óptima de una polipectomía. Muchos de estos materiales no son utilizados en la mayoría de las polipectomías, pero consideramos que antes de realizar una terapéutica endoscópica debemos tener todas las herramientas disponibles para tratar una eventual complicación.

- **Asa de Polipectomía** (Tipos de asas disponibles)
 - *Monofilamento*: corte menos profundo y más rápido; ideal para lesiones planas y de colon derecho y ciego
 - *Multifilamento*: más flexible y maniobrable. Útil para sacar todo tipo de lesiones polipoides
 - *Otras clasificaciones*: mini-oval, oval estándar, hexagonal, espiral, combinada o needle snare (inyección y corte), asas rotables
- **Pinza de Biopsia**
 - Puede ser utilizada para la resección de pólipos diminutos (menores de 3 mm). En la actualidad se recomienda el uso de pinza fría. La pinza caliente se encuentra en desuso por presentar mayor riesgo de complicaciones (quemadura de pared) y por no rescatar muestras fácilmente evaluables por el patólogo

- **Aguja de 21 - 23 g**

- Inyección submucosa para elevar lesiones planas y sésiles (disminuye de riesgo de perforación)
- Inyección de solución con adrenalina (1:10,000/20,000) en lesiones pediculadas (disminuir el riesgo de hemorragia post-polipectomía)
- Tratamiento de hemorragia post-polipectomía (esclerosis)

- **Elementos necesarios para prevención y eventual tratamiento de complicaciones**

- *Esclerosantes*
 - Adrenalina (dilución 1:10,000/20,000)
 - Polidocanol 1% (AET 1%)
- *Endoloop*: asa desechable de nylon, que se coloca en el pedículo de pólipos pediculados grandes. Son útiles para prevención de sangrado en pólipos mayores de 20 mm con pedículo grueso
- *Clips Metálicos*: útiles para tratamiento de hemorragia activa post-polipectomía y para cierre de perforaciones iatrogénicas; también pueden utilizarse para la prevención del sangrado en pólipos pediculados mayores de 20 mm

- **Otros accesorios (no imprescindibles)**

- Sonda de coagulación Mono/Bipolar
- Pinza de hemostasia
- Pinza caliente
- Asa de Roth (asa atrapa pólipos)
- Recipiente recogedor de pólipos

Fuentes Electroquirúrgicas

- El uso de fuentes electroquirúrgicas para polipectomía de colon y recto no está estandarizado. No hay acuerdo general entre los endoscopistas de experiencia sobre el uso del tipo de corriente utilizado (corriente de coagulación pura vs. corriente de corte puro vs. corriente mixta)
- En nuestro centro consideramos que, de estar disponible, la utilización de corriente mixta es de elección. Según las características de la fuente electroquirúrgica las corrientes de coagulación y corte se deben manejar entre 20 y 40 watts
- *Corte Puro*:
 - Menor daño en profundidad de la pared colónica
 - Mayor riesgo de sangrado inmediato
 - De elección en lesiones planas de todo el marco colónico y lesiones sésiles de colon derecho y ciego
- *Coagulación Pura*:
 - Mayor transmisión en profundidad de la pared colónica
 - Mayor riesgo de perforación y de síndrome post-polipectomía tardía (o síndrome de quemadura de la pared)
 - Menor riesgo de hemorragia post-polipectomía

Normas y reglas básicas

- Las condiciones básicas para realizar una polipectomía es que sea técnicamente posible y suficientemente segura, hechos condicionados por una serie de variables que dependen del endoscopista (experiencia y habilidad), el tamaño y la forma de tumor (los mejores son los pediculados que pueden atraparse con seguridad, y entre los sésiles los que no excedan los 2 cm de diámetro), su localización (el recto y el sigma son áreas más cómodas, mientras que los ángulos pueden resultar puntos de difícil capacidad de maniobra y en el ciego y el colon derecho debemos tener en cuenta que la pared colónica es más fina y por lo tanto más fácil la perforación por quemadura transmural al aplicar la diatermia), y el tipo histológico (los musculares y los muy vascularizados tienen mayor riesgo)
- Hay que tener una buena visión del pólipo y del pedículo, si lo hubiera, y en una posición que permita enlazarlo con facilidad. Si el colonoscopia está bien rectificado el asa se verá aparecer en el campo visual en la posición de “las 5” según la orientación de las horas del reloj, por lo que los pólipos situados en el cuadrante inferior derecho son más fáciles de enlazar que los situados, por ejemplo, entre las “9 y las 12”. Para tener esta ubicación adecuada en el campo visual puede ser necesario realizar movimientos de rotación del endoscopio y/o cambios de posición del cuerpo del paciente
- Por lo general, la polipectomía se realiza durante la retirada, solo en caso de pequeños pólipos (<1 cm) que pueden ser difíciles de localizar en retirada (los situados en recto y sigma distal, no suelen presentar problemas en ese sentido) se procederá a realizar la polipectomía y posteriormente a completar la colonoscopia
- Una vez estudiada adecuadamente la lesión a tratar se escogerá el asa de polipectomía. Para las lesiones pequeñas o sésiles suele ser mejor un asa algo más rígida. El grosor del filamento del asa es importante. Un filamento fino realizara un corte más rápido, por lo que la coagulación puede ser menor que un asa filamento más grueso

- La polipsectomía se realiza preferentemente con una corriente pura de coagulación, con una potencia variable, pero en general con un 30-40% de la potencia máxima del equipo. Algunos endoscopistas utilizan una corriente mixta de corte y coagulación. No se aconseja el uso de corriente pura de corte. Tampoco se recomienda cambiar el ajuste de corriente entre una polipsectomía y otra, independientemente del tamaño del pólipo
- La entrega de energía debe ser continua una vez que la polipsectomía ha comenzado. No existe justificación científica para realizar toques intermitentes con el pie en el generador de energía
- Existen diferentes trabajos que demuestran que el uso de corriente de coagulación pura presenta un mayor riesgo de hemorragia postpolipsectomía tardía, injuria térmica y perforación (principalmente si se usa en colon derecho) en comparación con la corriente de corte pura, aunque esta última está poco recomendada por provocar necrosis celular sin ningún efecto hemostático con el subsiguiente riesgo de hemorragia inmediata
- Existen bisturís que incorporan un microprocesador que controla de manera automatizada la coagulación de pequeñas cantidades de tejido y, a continuación, el corte de la zona coagulada (endocut). Un estudio reciente en el que se comparó con la corriente tradicional mixta mostro que la coagulación del tejido es menor utilizando endocut lo que da lugar a muestras de mayor calidad para el estudio histopatológico

En resumen:

- **Tener certeza de que solo se tiene atrapada la base del tumor y lo más lejano posible de la pared de implantación**
- **La cabeza del tumor debe estar libre en la luz y no contactar con ningún punto**
- **La corriente debe tener la dosis adecuada mientras se aprieta el asa**

Polipsectomía de pólipos pediculados

- El pedículo de los pólipos tiene un origen mecánico debido a la tracción ejercida por el peristaltismo
- En este tipo de pólipos se debe buscar siempre el paso completo del asa abierta sobre la cabeza del pólipo y comprobar que acaba rodeando únicamente al pedículo. Siempre tener en cuenta que el punto en el que debe cerrarse el asa debe estar cerca de la cabeza del pólipo, especialmente si el pedículo es corto, ya que si se realiza una sección muy próxima a la base de implantación puede derivar en una perforación o provocar una hemorragia considerable
- Antes de activar la corriente se debe asegurar de que no se han atrapado otras estructuras en la porción distal, para lo cual se moviliza en conjunto el pólipo y asa. También hay que asegurar de que la cabeza del pólipo está libre, sin contactos con otros puntos sobre los que se puede transmitir la corriente del asa
- Cuando el pedículo tiene un diámetro mayor a 1 cm, las posibilidades de hemorragia aumentan debido al calibre de la arteria nutricia, por lo que en esos casos se puede hacer una profilaxis hemostática, la cual se llevará a cabo correctamente con inyecciones de adrenalina 1/10.000 en la base del pedículo. También se puede realizar mediante la colocación previa de un endoloop que estrangulará el pedículo cerca de la base del mismo. Ambas medidas son igualmente eficaces para prevenir el sangrado, en especial, en pólipos mayores a 2 cm

Polipsectomía de pólipos sésiles

- Una vez que se coloca la lesión en situación parecida a la de un pólipo pediculado se procede a aplicar la corriente de coagulación de forma similar a como se hace en el caso de un pólipo pediculado
- Cuando el pólipo sésil es mayor a 2 cm la quemadura en la escara puede alcanzar la capa muscular o incluso zonas más profundas. En estos casos es aconsejable efectuar la resección en dos o tres maniobras o fragmentos, con ello se disminuyen los riesgos de perforación
- Para resecar lesiones planas mayores de 1,5 cm se aconseja, además, realizar una inyección submucosa de solución fisiológica (con o sin adrenalina) por debajo de la lesión, con lo que no solo se eleva la formación, facilitando su resección con asa, sino que también se reduce el riesgo de perforación y sangrado
- La cantidad de suero a inyectar varía desde unos pocos mililitros, y en una sola inyección, hasta 30 mililitros en varias punciones
- Si se trata de una lesión plana y extensa es mejor comenzar inyectando la porción distal, ya que si se comienza por la más próxima, la elevación de la lesión dificultaría mucho la visión de la parte alejada del pólipo
- Si se realiza inyección submucosa y no se comprueba la elevación de la lesión, debe retirarse ligeramente la aguja porque puede suceder que la inyección sea más profunda que la submucosa. Si aun así la lesión no se eleva (signo del nolifting) esto puede significar que se trata de un pólipo maligno y que las capas profundas están infiltradas por el tumor por lo que se debe desestimar el tratamiento endoscópico
- La recidiva de un pólipo sésil extirpado en varios fragmentos es frecuente (20-30%). Para disminuir la recidiva de estas lesiones es eficaz, una vez completada la polipsectomía utilizar el argón en los bordes de la escara y para destruir cualquier pequeño resto de tejido adenomatoso. En caso de que haya recidiva se debe tener en cuenta que una nueva inyección en la submucosa puede no conseguir la elevación de la lesión, por la curación de la quemadura previa, dando lugar a que se peguen la mucosa y la submucosa. Esto también puede suponer

un riesgo de perforación, por lo que si la cantidad de tejido adenomatoso es pequeña la destrucción con argón puede ser una buena alternativa

Polipectomía de pólipos pequeños

- Los pólipos entre 1-9 mm pueden ser extirpados por medio de varias modalidades: polipectomía con asa diatérmica, polipectomía con asa fría, extracción con pinza de biopsia, extracción con pinza de biopsia caliente (muy poco utilizada)

	Efectividad	Complicaciones
Pinza fría	+ / -	-
Pinza caliente	+ / -	+
Asa fría	+	-
Asa caliente	+	+

- La extracción con pinza está solo recomendada para pólipos diminutos de entre 1-3 mm. Se debe evitar la extracción en fragmentos de un pólipo cuando se usa este tipo de técnica debido a la posibilidad de dejar fragmentos del pólipo sin resear

Resección mucosa endoscópica (RME)

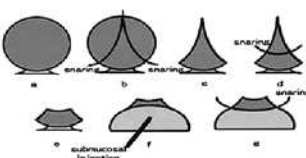
Antes de iniciar la resección de la lesión es importante identificar correctamente sus márgenes.

Las diferentes técnicas de cromoendoscopia permiten un detallado análisis del aspecto macroscópico y de los límites. Durante el procedimiento, y en general en las lesiones grandes, el tejido puede estirarse o comprimirse, con riesgo de perder las referencias anatómicas de la lesión, por esto, se recomienda marcar los márgenes identificados de la misma con un dispositivo de electrocorte (pinza caliente, punta del asa cerrada, etc.).

Inyección submucosa

- Mediante esta maniobra se busca sobreelevar la lesión creando un habón submucoso. Esta es una maniobra que permite conocer de forma indirecta la profundidad de la afectación ya que la ausencia de elevación de la submucosa tiene un alto valor predictivo de afectación submucosa, relacionado con la intensa fibrosis que se produce e impide la formación del habón submucoso
- Se utiliza una aguja de esclerosis para inyectar una solución que por lo general incluye solución fisiológica y adrenalina para reducir el riesgo de sangrado
- Ciertas sustancias favorecen el mantenimiento del habón submucoso por más tiempo como el ácido hialurónico, la solución de dextrosa al 50%, el glicerol, la hidroxipropilmetilcelulosa, etc.
- Es frecuente añadir un colorante como el índigo carmín para ayudar a la visualización del tejido patológico, así como dejar teñida la submucosa adyacente en el caso de que fuera necesario en un segundo tiempo la identificación de la zona reseada

Tipo de técnicas

Técnica	Características	Descripción
	• Requiere de endoscopio doble canal. • Elevación y corte	
RME asistida con capuchón	• Útil en lesiones < 10 mm. • Más usado en tracto digestivo superior (esófago)	
RME con bandas elásticas	• Succión; ligadura y corte	
Sculpting Down (Mucosectomía Piecemeal)  Más utilizada	• Inyección + Corte con Asa (En caso de estar disponible utilizar asa monofilamento)	

- La inyección inicial de las lesiones planas debe ser siempre del lado proximal. Esto permite mantener la visibilidad de la lesión durante la terapéutica
- Lesiones < 20 mm pueden ser resecaadas en una pieza. En tanto que lesiones ≥ 20 mm suelen requerir resección en múltiples piezas
- La resección debe iniciarse siempre desde los bordes de la lesión. Los fragmentos extraídos de la circunferencia deben incluir idealmente un mínimo margen de tejido sano
- Puede utilizarse cualquier tipo de asa de polipectomía, pero en caso de estar disponible, sugerimos el uso de asa monofilamento
- A medida que se cierra el asa para atrapar el tejido a resecar, debe aspirarse con el endoscopio para incluir mayor cantidad de tejido en la misma
- Consideramos ideal la resección de la totalidad de la lesión en la primera sesión terapéutica. En caso de quedar pequeños remanentes, estos pueden ser tratados con técnicas de ablación como argón plasma (de elección) o sonda bipolar
- Posterior a la resección, si la lesión se encontraba en zonas difíciles de identificar, se aconseja marcación con tinta china
- Principales limitaciones: recurrencia local (mayor que para DSE) y examen histopatológico defectuoso

Disección submucosa endoscópica (DSE)

- La disección submucosa endoscópica ha sido desarrollada para mejorar alguna de las limitaciones de las técnicas de resección endoscópicas convencionales.
- En la DSE, la incisión mucosa y la disección submucosa son realizadas con cuchillos electro quirúrgicos endoscópicos para remover la lesión neoplásica entera, en una sola pieza, sin el uso de asas diatérmicas.
- Con la DSE el tratamiento curativo puede ser correctamente confirmado por exanimación histopatológica de la pieza resecaada en bloque.
- Los beneficios de la DSE incluyen la obtención de resección local completa con bajas tasas de recurrencia
- Indicaciones: la DSE es indicada para lesiones que pueden ser curadas por resección local sola con la remoción completa y no presentan metástasis ganglionares (estas últimas, depende de la profundidad de invasión del tumor).
- Colectomía quirúrgica adicional y disección linfática se recomiendan para los cánceres submucosos que presentan al menos 1 de las siguientes 5 características: (1) márgenes de resección vertical positivos, (2) profundidad de invasión mayos a SM1, (3) compromiso vascular linfático y/o venoso, (4) pobre diferenciación celular, (5) budding tumoral.

Técnica

- Equipamiento necesario:
 - Endoscopio flexible
 - Capuchón de disección
 - Chuchillos (*knives*)
 - Fórceps hemostático y endoclips
 - Soluciones de inyección: solución salina, glicerol, ácido hialurónico (con o sin adrenalina y/o índigo carmín)
 - Insuflación con dióxido de carbono (opcional)
- Técnica que consiste en la inyección de la submucosa y posterior corte y **disección** de la submucosa con *knife*
- La RME presenta como limitación no poder resear en bloque lesiones mayores de 20 mm. La DSE surge como alternativa para salvar esta limitación
- Presenta mayor probabilidad de complicaciones:
 - *Dolor*: aparece poco después de la resección, suele ser leve y calma con analgésicos
 - *Hemorragia* (1 a 6%): es la complicación más frecuente. Cuando la hemorragia se presenta intraprocedimiento y puede ser controlada con éxito, no se considera complicación
 - *Perforación* (5 a 8%): es la complicación más temida. El porcentaje de perforación depende de la experiencia y entrenamiento del operador. Cuando se advierte durante el procedimiento endoscópico, en la mayoría de los casos puede ser cerrada precozmente con clips
- Requiere de operadores con experiencia y de entrenamiento constante
- En nuestro centro estamos realizando entrenamiento en modelos porcinos y en los últimos años se realizaron los primeros casos de DSE en recto y estómago



Fig 1. Distal attachments: (A) straight soft transparent hood and (B) cone shaped ST hood. (Color version of figure is available online).
N. Yahagi, H. Yamamoto / *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 15(2013) 96-100.

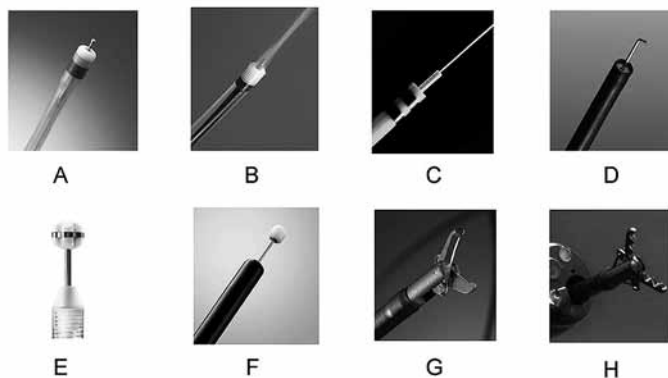


Fig 2. Electro surgical knives for ESD. (A) Dual Knife; (B) Flush Knife; (C) Hybrid Knife; (D) Hook Knife; (E) Safe Knife V; (F) IT Knife-nano; (G) SB (stag beetle) Knife Jr. and (H) Clutch Cutter (short type). (Color version of figure is available online).
N. Yahagi, H. Yamamoto / *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 15(2013) 96-100.

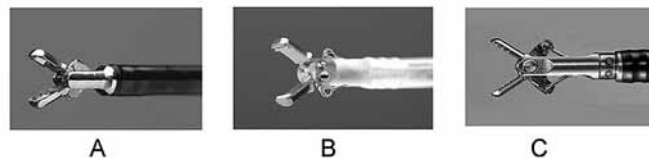
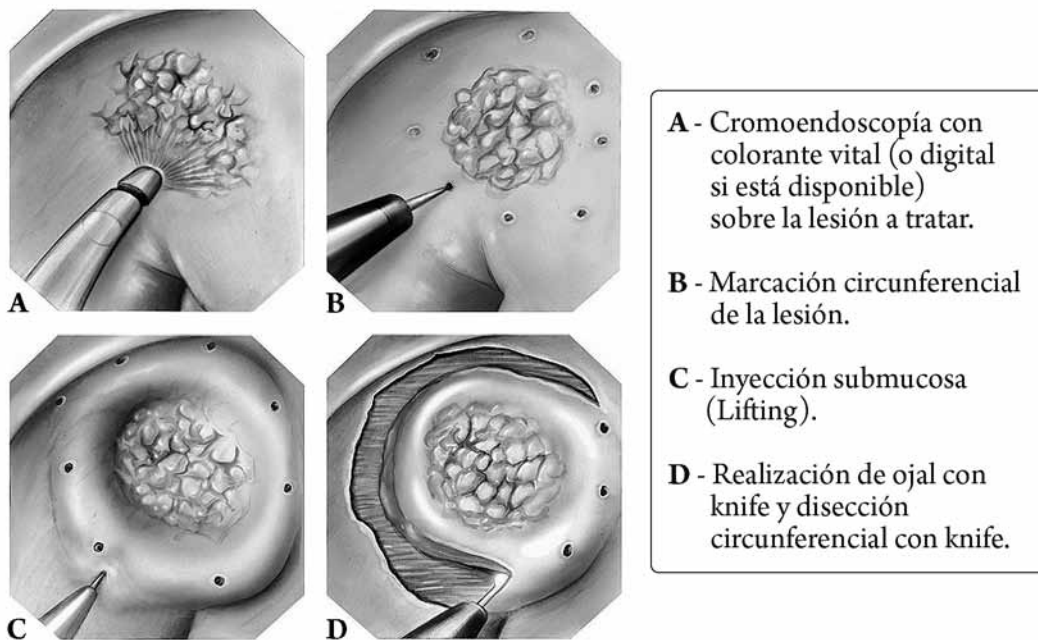


Fig 3. Hemostatic forceps. (A) Monopolar hemostatic forceps (Pentax); (B) Hemostat-Y (Bipolar hemostatic forceps, Pentax) and (C) Coagrasper (Olympus). (Color version of figure is available online).

N. Yahagi, H. Yamamoto / *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 15(2013) 96-100.

Detalles técnicos básicos



Therapeutic Endoscopy. Color Atlas of Operative Techniques for the Gastrointestinal Tract. Chapter 16, page 198.

Bibliografía

1. Yamamoto. *Interventional and Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy*. K. Mönkemüller, Wilcox C.M. and M. Muñoz Navas. *Frontier of Gastrointestinal Reserch* 2010. Page 269-295.
2. Alonso Aguirre PA, y Vazquez-Iglesias JL. *Resección Mucosa Endoscópica y Disección Mucosa Endoscópica*. *Endoscopia Digestiva Diagnóstica y Terapéutica*. J. L. Vazquez-Iglesias. Editorial Panamericana 2008. Capítulo 24: Páginas 341 a 352.
3. Kantsevoy SV, Adler DG et al ASGE Technology Committee. *Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection*. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 11–18
4. Saito Y. *Endoscopic submucosal dissection resulted in higher en-bloc resection rates and reduced lower recurrence for LSTS ≥ 20mm compared to conventional EMR*. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB273
5. Cao Y. *Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract*. *Endoscopy* 2009; 41: 751–757.
6. Vinay Chandrasekhara and Gregory G. Ginsberg. *Endoscopic Mucosal Resection: Not Your Father's Polypectomy Anymore*. *Gastroenterology* 2011; 141:42–49.
7. Nanda KS. *Endoscopic mucosal resection and complications*. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 15 (2013) 88-95.
8. Elmunzer BJ. *Endoscopic Resection of Sessile Colon Polyps*. *Gastroenterology* 2013; 144:30–31.
9. Waye JD, Rex DK. and Williams CB. *Colonoscopy principles and practice*. Second edition. 2009. Wiley-Blackwell. Capítulo 42. *Polepectomy: basic principles*. Páginas 572-581.
10. Bourke MA, Williams SJ. *Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia*. *Gastroenterology* 2011; 140:1909–1918.
11. Kojima T, Parra-Blanco A, Takahashi H, et al. *Outcome of endo-scope mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature*. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:550–554.
12. Yahagi N, Yamamoto H. *Endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions*. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 15 (2013) 96–100.
13. Soehendra N, Binmoeller KE, Seifert H. *Therapeutic Endoscopy Color Atlas of Operative Techniques for the Gastrointestinal Tract*. Second edition, revised and updated. 2005 Georg Thieme Verlag. Chapter 16. *Resection of early cancer*, pages 193-19

ENDOSCOPIA EN EL PACIENTE ANTICOAGULADO / ANTIAGREGADO

Autores: Viviana Maccarrone, Roberto Barros

Los agentes antitrombóticos incluyen

- **Anticoagulantes:**
 - Warfarina / Acenocumarol (anticoagulantes orales)
 - Heparina no fraccionada
 - Heparina de bajo peso molecular (HBPM)
- **Antiplaquetarios:**
 - Aspirina
 - AINEs
 - Clopidogrel / Ticlopidina
 - Tirofiban / Abciximab / Eptifibatide (antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa)

Antiplaquetarios

Aspirina y AINEs: Inhiben la actividad de la ciclooxigenasa de la enzima prostaglandina H sintetasa, encargada de la síntesis de prostaglandinas (PG) y Tromboxano A₂ (TxA₂) a nivel de las plaquetas (inductor de la agregación plaquetaria).

La aspirina inhibe de forma irreversible la producción de TxA₂, en función del tiempo y de la dosis.

La inhibición que provocan los demás AINEs es variable.

Ticlopidina y Clopidogrel: Inhiben en forma selectiva la agregación plaquetaria inducida por el adenosin difosfato.

Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa: Inhiben a la proteína de la superficie plaquetaria en su unión con el fibrinógeno soluble.

Anticoagulantes

Heparina no fraccionada: Produce un cambio de conformación en la molécula de antitrombina 3 (AT3). Se acelera 100-1000 veces la propia capacidad o actividad inhibitoria de la AT3 sobre la trombina.

Heparina de bajo peso molecular (HBPM): Bloquea el factor X activado de la coagulación.

Acenocumarol / Warfarina: Antagonistas de la vitamina K. Interfieren en la síntesis de los factores K dependientes (II-VII-IX-X).

El acenocumarol (Sintron) es el más usado, revierte su acción 12 hs posteriores a la suspensión.

Indicaciones de tratamiento antitrombótico

- Alteraciones cardiovasculares (ej: Fibrilación auricular, síndrome coronario agudo)
- Trombosis venosa profunda (TVP)
- Estados de hipercoagulabilidad
- Endoprótesis

El sitio más frecuente de sangrado en los pacientes que están recibiendo anticoagulación oral es el tracto gastrointestinal. La etiología del sangrado en estos pacientes no varía en comparación con los pacientes no anticoagulados. La úlcera péptica es la causa más frecuente.

La mortalidad asociada al sangrado no presenta diferencias significativas en estos pacientes. Sin embargo, la morbilidad y los costos del tratamiento son significativamente mayores.

- Los controles de RIN se realizan cada 4-6 semanas

- El rango terapéutico es 2-3, en pacientes de alto riesgo entre 3-4
- Un RIN seguro para la realización de una endoscopia es 1.5-2.5

En el presente capítulo se describirán las siguientes situaciones:

- El riesgo de sangrado que tienen los diferentes estudios endoscópicos en pacientes anticoagulados
- El manejo de la hemorragia en estos pacientes

El riesgo de sangrado varía de acuerdo al procedimiento endoscópico

Bajo riesgo de sangrado (< 1% de sangrado mayor)

Órgano	Riesgo de sangrado
VEDA diagnóstica con o sin toma de biopsias	0.01 - 0.13%
VCC diagnóstica con o sin toma de biopsias	0 - 0.02%
Enteroscopia doble balón con o sin toma de biopsias	0.1%
Colocación de stent biliar / pancreático sin EPT	0.26%
Ecoendoscopia sin punción aspiración con aguja fina (PAAF)	---
Cápsula endoscópica	---

Alto riesgo de sangrado (> 1% de sangrado mayor)

Procedimiento	Riesgo de sangrado
Polipectomía gástrica	7.2%
Polipectomía duodenal / ampular	4.5 - 10.3%
Polipectomía colónica	0.7 - 3.3%
RME	22%
Esfinterotomía biliar	2 - 3.2%
Dilatación neumática en acalasia	1.7%
Colocación de prótesis esofágica	0.5 - 5.3%
Gastrostomía endoscópica percutánea	2.5%
Ecoendoscopia con PAAF	1.3 - 6%
Ablación y coagulación con láser	1.1%
Esclerosis de várices	4 - 25.4%
LVE con bandas	2.4 - 5.7%
Ablación y coagulación térmica	5%

Probabilidad de desarrollar complicaciones tromboembólicas tras la suspensión de la terapia antitrombótica

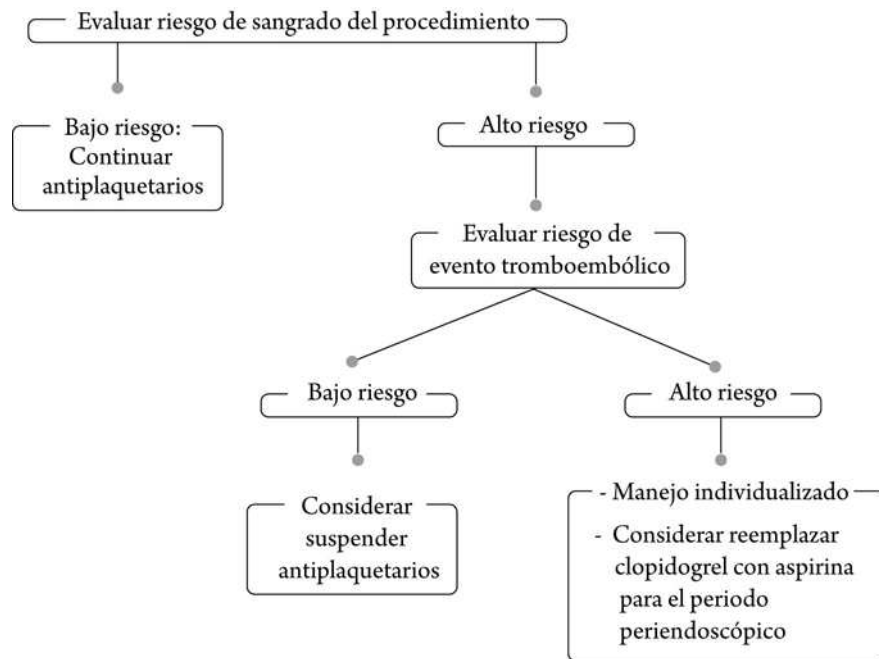
Condiciones de alto riesgo	Condiciones de bajo riesgo
FA asociada a: - Valvulopatía - Válvula protésica - ICC - Fey del VI < 35% - Historia de evento tromboembólico - HTA - Diabetes - > 75 años	FA no complicada o paroxística
Válvula mecánica en la posición mitral	Válvula bioprotésica
Válvula mecánica en cualquier posición y evento tromboembólico	Válvula mecánica en posición aórtica
Stent coronario reciente (< 1 año)	TVP
SCA	

Tiempo de cese y de reinstauración de la terapia antitrombótica en el procedimiento endoscópico

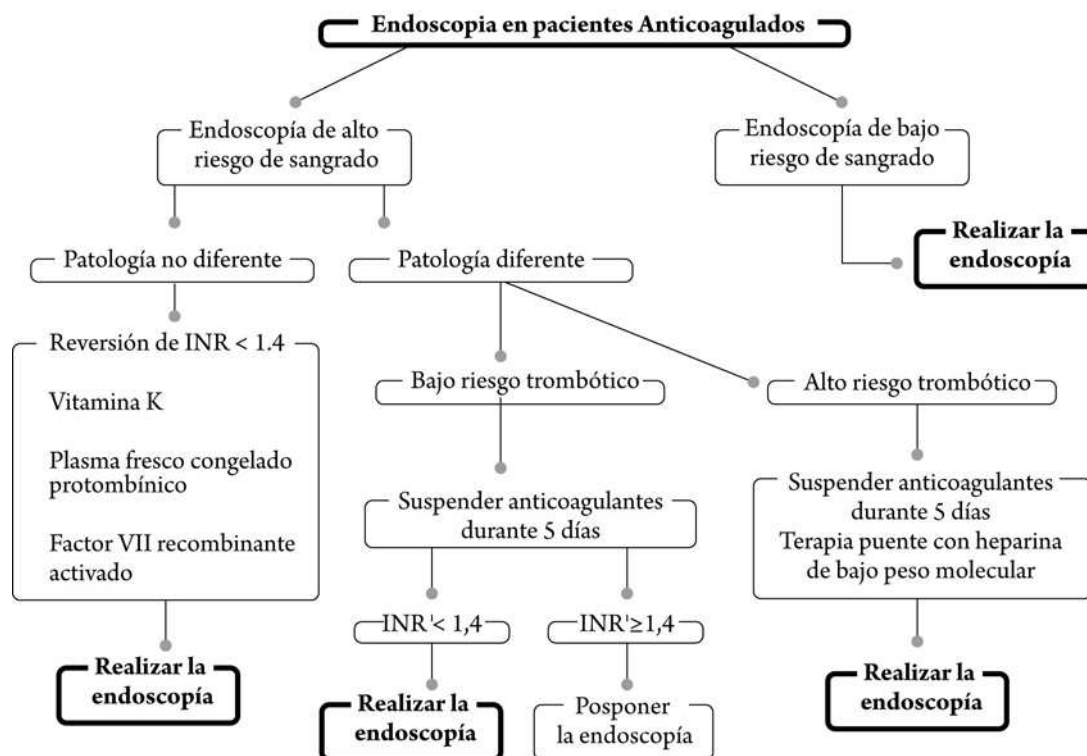
Fármaco	Tiempo de cese (antes del procedimiento)	Tiempo de reinstauración (después del procedimiento)
Acenocumarol	3-5 días	Misma noche
Heparina no fraccionada	4-6 horas	2-6 horas
HBPM	12 horas	24 horas
Aspirina	7-10 días	Día siguiente
Clopidogrel	7-10 días	Día siguiente

En cuanto a los demás AINEs, el tiempo de suspensión previo al procedimiento varía de acuerdo a cada fármaco en particular:

- 10 días: Meloxicam, piroxicam
- 4 días: Naproxeno
- 2 días: Ibuprofeno, diclofenac, indometacina

Manejo de los agentes antiplaquetarios de acuerdo al riesgo del procedimiento y del paciente**Clopidogrel e IBP**

- La eficacia del clopidogrel se reduce cuando es usado en combinación con IBP
- Esto se produce porque los IBP inhiben la CYP 2C19, enzima necesaria para la formación del metabolito activo del clopidogrel
- El más frecuentemente relacionado es el omeprazol
- El que menos se asocia con esta interacción es el pantoprazol
- Se demostró que el uso combinado de IBP con Clopidogrel, no aumento el numero de eventos cardiovasculares. Aunque la suspensión de IBP, en pacientes con indicación aumento el numero de eventos gastrointestinales



Manejo en pacientes con hemorragia digestiva

Durante el interrogatorio se deben tener en cuenta los factores de riesgo para desarrollar una hemorragia. En un paciente anticoagulado se dividen en aquellos relacionados con el paciente, y aquellos relacionados a la medicación.

- **Relacionados al paciente:** Edad > 70 años / antecedentes personales de sangrado / antecedentes de úlcera péptica / comorbilidades como IRC, insuficiencia cardíaca, DBT, alcoholismo.
- **Relacionados a la medicación:** Combinación de 2 antiagregantes o anticoagulantes / fármacos que aumentan el efecto anticoagulante (ver cuadro más abajo).

Los anticoagulantes deben ser suspendidos inmediatamente, se pueden iniciar los siguientes métodos terapéuticos de forma secuencial y en paralelo a la técnica endoscópica:

- **Vitamina K_{EV}:** Administrar 10 mg (una ampolla) en 100 ml de SF o Dx 5%: 10 ml en 10 minutos (1 mg/10 min), y luego el resto en 30 minutos. Requiere 6 horas para comenzar a actuar, y 24 horas para provocar una reversión total; debido a esto nunca se usa sola, sino asociada con plasma o Prothromplex®.
- **Plasma fresco:** 10-30 ml/kg, a las 6 horas se puede repetir la mitad de la dosis, ya que la vida media de los factores es de 5-8 horas.
- **Concentrado de complejo protrombínico asociado al factor IX (Prothromplex®):**
 - Equivale a 500 ml de plasma.
 - Dosis: $(TP \text{ deseado} - TP \text{ obtenido}) \times Kg \text{ peso} \times 0.6$
- **Factor VII recombinante activado:** Administrar 80 µg/kg en bolo lento
 - Efecto a los 10-30 minutos de la administración
 - La duración del efecto es de 12 horas
 - No se debe asociar a los complejos protrombínicos
 - Normaliza el TP y corrige los defectos de función plaquetaria

Fármacos que aumentan el efecto de los anticoagulantes

Analgésicos	AAS Derivados
Antiinflamatorios	Todos los Aines - Indometacina 4.5 - 10.3%
Antimicrobianos	Sulfamidas - Tetraciclinas Cloranfenicol - Ciprofloxacina - Metronidazol - Miconazol
Hipolipemiantes	Fibratos - Estatinas
Uricosúricos	Allopurinol
Inhibidores de bomba de protones	Omeprazol - Lanzoprazol - Rabeprazol
Antiácidos	Cualquiera tomado antes o con el anticoagulante.
Antiarrítmico	Amiodarona - Quinidina
Antidepresivos	Inhibidores recaptación serotonina Antidepresivo tricíclico - Clorpromacina
Otros	Isoniacida - Disulfirán Vitaminas A - E Alcohol - Anticonceptivos

ALGORITMO DE MANEJO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA EN PACIENTE ANTICOAGULADO

En caso de ser necesario, conviene usar heparina no fraccionada (por sobre la HBPM) como puente a la anticoagulación oral, debido a su rápido comienzo de acción y la posibilidad de una eficaz reversión ante algún signo de resangrado. La reversión se realiza con Sulfato de Protamina: 1 mg neutraliza 100 U de heparina, administración lenta en 100 ml de SF.

Bibliografía

1. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D et al. Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012 Dec;10(6):352-60.
2. Zhang Q, Simoneau G, Verstuyft C et al. Amoxicillin/clavulanic acid - warfarin drug interaction: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2011 Feb;71(2):232-6.
3. Parras FA. Clinical practice guidelines for managing coagulation in patients undergoing endoscopic procedures. *Rev Esp Enferm Dig* 2010 Feb;102(2):124-38.
4. Lee SY, Savides TJ. Management of anticoagulation before and after gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2010 Mar;105(3):703.
5. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointestinal endoscopy* 2009 Dec;70(6):1060-1070.
6. Becker RC, Scheiman J, Dauerman HL, et al. Management of platelet-directed pharmacotherapy in patients with atherosclerotic coronary artery disease undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures. *Am J Gastroenterol* 2009 Dec;104(12):2903-2917.
7. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2007 Feb;102(2):290-6.
8. Napoleon B, Boneu B, Maillard L, et al. Guidelines of the French Society for Digestive Endoscopy (SFED) Management of Patients on Anticoagulants or Antiplatelet Agents before Digestive Endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38(6):632-638.
9. Harewood GC. Recommendations for endoscopy in the patient on chronic anticoagulation: apply with care. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006 Jul;64(1):79-81.
10. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, et al. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005 Feb;61(2):189-194.
11. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002 Jun;55(7):775-779.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN ENDOSCOPIA

Autor: Roberto Barros

Introducción

La traslocación bacteriana de la flora microbiana endógena en el torrente sanguíneo puede ocurrir durante un procedimiento endoscópico debido al trauma de la mucosa que se genera.

La bacteriemia relacionada con la endoscopia genera un bajo riesgo de infección en tejidos a distancia (ej. endocarditis infecciosa).

La endoscopia puede generar también una infección local en la cual un órgano hueco o tejido estéril es contaminado por accesorios endoscópicos o por inyección de contraste (ej. colangitis, colecistitis, mediastinitis, peritonitis por perforación).

Procedimientos de alto riesgo de bacteriemia

Procedimiento	Bacteriemia	Comentario
Dilatación esofágica	12 - 22%	• Germen más frecuente: <i>St. viridans</i> (78%) • Es más frecuente en estenosis malignas que benignas • Es más frecuente tras dilataciones reiteradas
Esclerosis de várices esofágicas	0 - 52% (14.6%)	
Ligadura de várices esofágicas	1 - 25% (8.8%)	
CPRE sin obstrucción del tracto biliar	6.4%	• Cuando se realiza en pacientes con obstrucción por litos o cáncer aumenta al 18%

Procedimientos de bajo riesgo de bacteriemia

Procedimiento	Bacteriemia	Comentario
VEDA con o sin biopsia	0 - 8% (4.4%)	• Se asocia con bacteriemia de corta duración (< 30 minutos) • No presenta complicaciones infecciosas
VCC	0 - 25%	
RSC flexible	0 - 1%	
Ecoendoscopia con o sin aspiración con aguja fina	4 - 5.8%	

Profilaxis antibiotica en pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos

Condición del paciente	Procedimiento	Objetivo de la profilaxis	Profilaxis antibiótica	Grado de recomendación, comentarios
Cardiópata	Cualquiera	Prevenir endocarditis infecciosa	No indicada	1c
Ictericia obstructiva sin colangitis	CPRE con drenaje completa	Prevenir colangitis	No indicada	1c
Ictericia obstructiva sin colangitis	CPRE con drenaje incompleto	Prevenir colangitis	Indicada , continuar antibióticos después del procedimiento	2c
Colección de fluido pancreático estéril (pseudoquiste, necrosis) con comunicación al conducto de Wirsung	CPRE	Prevenir infección de quiste	Indicada	3
Colección de fluido pancreático estéril	Drenaje transmural	Prevenir infección de quiste	Indicada	3
Lesión sólida en tracto digestivo superior	Punción con aguja guiada por ecoendoscopia	Prevenir infección local	No indicada	1c, poca bacteriemia o infección local
Lesión sólida en tracto digestivo inferior	Punción con aguja guiada por ecoendoscopia	Prevenir infección local	Datos insuficientes para establecer una indicación	El endoscopista puede escoger basado en series de casos, un estudio indica que existe riesgo bajo de infección
Lesión quística a lo largo de tracto digestivo (incluyendo el mediastino)	Punción con aguja guiada por ecoendoscopia	Prevenir infección de quiste	Indicada	1c
Todos los pacientes	Gastrostomía vía endoscópica	Prevenir infección peristomal	Al ingreso	1a, disminuye el riesgo de infección en tejidos blandos
Injertos sintéticos y otros materiales cardiovasculares no valvulares	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevenir infección	No indicada	1c, no existen casos de infección reportados en la literatura
Prótesis articular	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevenir artritis séptica	No indicada	1c, muy bajo riesgo de infección
Cirrosis con hemorragia digestiva	Indicada para todos los pacientes independientemente del proceso endoscópico	Prevenir infección y reducir la mortalidad	Al ingreso	1b, riesgo de infección asociada con cirrosis y hemorragia digestiva está bien establecido

Prevención de la endocarditis infecciosa

Los casos de endocarditis infecciosa asociados a procedimientos endoscópicos son anecdóticos.

No hay datos que demuestren que la profilaxis antibiótica prevenga la endocarditis infecciosa posterior a este tipo de procedimientos.

Para los pacientes con infecciones del aparato digestivo en los que se sospeche la presencia de enterococos (ej. colangitis) y que el paciente posea condiciones asociadas a mala evolución de endocarditis (ej. válvula cardíaca protésica, historia de endocarditis previa, cardiopatía congénita, trasplante hepático con desarrollo posterior de patología valvular) amoxicilina o ampicilina deben ser incluidas como régimen antibiótico, la vancomicina puede ser utilizada en pacientes alérgicos.

Colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE)

El drenaje biliar incompleto es un factor predictivo en 91% de los casos de sepsis.

Por lo tanto la terapia antibiótica parece jugar un papel importante en pacientes con drenaje incompleto de la vía biliar o en aquellos pacientes en que se logra realizar con dificultad como es el caso de la CEP y el colangiocarcinoma hiliar. Los antibióticos se deben continuar después del procedimiento por 7 a 10 días, se deben utilizar antibióticos que cubran la flora intestinal (gram -) enterococos y pseudomonas (piperacilina/tazobactam 4,5 gr cada 6 hs EV).

Punción con aguja guiada por ecoendoscopia

La infección o sepsis posterior a procedimientos de este tipo es poco frecuente, por lo que no se recomienda en los pacientes portadores de lesiones sólidas.

En los pacientes con lesiones quísticas se recomienda profilaxis con antibióticos del grupo fluoroquinolonas administradas previo al procedimiento y posteriores al mismo durante 3 - 5 días.

Gastrostomía endoscópica percutánea

Hay una reducción significativa de infecciones alrededor del ostoma con la administración de antibióticos profilácticos. Se recomienda el uso de cefalosporinas de primera generación EV 30 minutos antes del procedimiento. También se puede administrar ampicilina/sulbactam 1,5 gr EV 30 minutos antes del procedimiento; ambos ofrecen buena cobertura contra gérmenes de cavidad oral y superficie cutánea.

HDA variceal

Se sugiere iniciar antibioticoterapia desde el ingreso del paciente ya que demostró disminuir el riesgo de infecciones y de mortalidad en estos pacientes.

Antibióticos recomendados: norfloxacin VO, ceftriaxona EV (generalmente indicada en pacientes de alto riesgo o con sospecha de resistencia a quinolonas) por 7 días.

Bibliografía

1. M C Allison, J A T Sandoe, R Tighe, I A Simpson, R J Hall, T S J Elliot. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2009; 58:869-880. doi:10.1136/gut.2007
2. Matthew RL Brown, Graeme Jones, Kathryn L Nash, Mark Wright, Indra Neil Guha. Antibiotic prophylaxis in variceal hemorrhage: Timing, effectiveness and Clostridium difficile rates. *World J Gastroenterol* 2010 November 14; 16(42): 5317-5323
3. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008 Volume 67, No. 6:

SEDACIÓN EN ENDOSCOPIA

Autores: Jeremias Atia, Ariana Varela

Introducción

La eficacia diagnóstica y terapéutica de los estudios endoscópicos ha propiciado un incremento en el número y la complejidad de los procedimientos. La sedación permite una mejor tolerancia y se ha convertido, en estos últimos años, en una parte fundamental de la endoscopia.

La elección de la técnica y del esquema para su realización, conforma un interrogante que debe adecuarse a la situación de cada paciente, así como también la monitorización requerida durante la misma.

Definición

- **Sedación:** es aquel estado en el cual el paciente tiene deprimido su nivel de consciencia, pero retiene la habilidad de mantener una vía aérea permeable y de responder de forma apropiada a estímulos y/u órdenes verbales.

Otra definición viene aportada por la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) e introduce el término analgesia, sedación/analgesia, para describir el estado de la consciencia que permite a los pacientes tolerar procedimientos no placenteros mientras se mantiene una adecuada función cardiopulmonar y la habilidad de responder de forma adecuada a órdenes verbales y/o a estímulos táctiles.

Objetivos de la sedación

- Modificar el estado de consciencia
- Ansiólisis
- Mejorar la tolerancia y la calidad de la endoscopia
- Amnesia
- Analgesia
- Cooperación del paciente
- Mantener intacta la vía aérea y sus reflejos
- Estabilidad hemodinámica
- Alta post-procedimiento temprana y segura

Niveles de sedación

Existen 4 diferentes niveles de sedación: ansiólisis, sedación consciente, sedación profunda y anestesia (ver Tabla 1).

- **Ansiólisis:** estado en el cual hay una disminución de la sensación de aprehensión sin un cambio en el estado de alerta del individuo
- **Sedación consciente:** los pacientes son capaces de responder a estímulos táctiles y auditivos y de mantener la función cardiovascular y ventilatoria
- **Sedación profunda:** los pacientes responden sólo a estímulos dolorosos y puede ser necesario el soporte respiratorio
- **Anestesia general:** no hay respuesta a ningún estímulo y es imprescindible mantener artificialmente la función respiratoria

Cada paciente puede requerir diferentes grados de sedación para un mismo procedimiento.

Los estudios diagnósticos y terapéuticos no complejos pueden realizarse exitosamente con grados moderados de sedación. Niveles más profundos se indican para procedimientos más dolorosos, prolongados o complejos.

Tabla 1. Niveles de sedación

	Sedación mínima / Ansiolisis	Analgesia / Sedación Moderada / Sedación Conciente	Analgesia / Sedación Profunda	Anestesia General
Grado de respuesta	Respuesta normal a estímulo verbal	Respuesta adecuada a estímulo verbal o táctil	Respuesta adecuada 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; intubación orotraqueal o máscara laríngea
Ventilación Espontánea	Normal	Correcta	Puede ser suficiente	Insuficiente o ausente
Función Cardiovascular	Normal	Usualmente mantenida	Se mantiene en forma habitual	Puede alterarse

Personal responsable de la sedación

La sedación con benzodiazepinas y opiáceos ha sido realizada por endoscopistas desde hace 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.

Hay suficiente evidencia en la bibliografía que demuestra que la sedación con propofol por profesionales sanitarios no anestesiólogos es segura y efectiva.

No obstante, se recomienda que el personal sanitario responsable de su administración y control tenga una formación adecuada.

Es necesario conocer los conceptos de sedación y los riesgos que sus diferentes grados acarrear 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.

Por tanto, el entrenamiento del personal responsable de administrar la sedación debe incluir:

- conocimiento de los diferentes niveles de sedación y analgesia y de sus potenciales riesgos
- conocimiento de la resucitación cardiopulmonar
- entrenamiento en la administración de sedación profunda
- capacidad para detectar cuando se alcanza un nivel de sedación superior al que se pretende conseguir
- capacidad para recuperar a los pacientes que son incapaces de proteger su vía aérea o pierdan su función respiratoria o cardiovascular espontánea

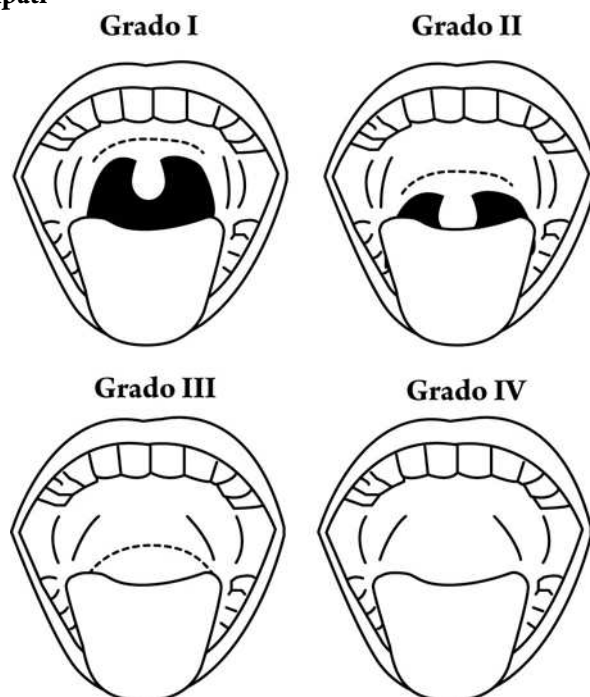
La persona que administre la sedación debe estar destinada únicamente a esta tarea, y no tener la responsabilidad de ninguna otra función dentro de la sala de endoscopia.

Criterios que obligan la participación de un anestesiólogo

- *Comorbilidades médicas severas:* insuficiencia cardíaca descompensada, EPOC oxígeno-requeriente, apnea del sueño, ASA III o mayor (ver Tabla 2)
- *Vía aérea de difícil intubación:* deformidades maxilofaciales, cuello corto, alteraciones cervicales, Mallampati 3 o más (ver Tabla 3)
- *Abuso de sustancias:* drogadicción, alcoholismo o tabaquismo
- *Complicaciones durante sedaciones / anestésias previas*
- *Niños*
- *Indicaciones precisas del endoscopista:* procedimiento largo / complejo, intolerancia a estudios previos con sedoanalgesia moderada.

Tabla 2. Clasificación de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA)

Clase	Descripción
I	Paciente normal y sano.
II	Paciente con enfermedad sistémica leve, que no limita sus actividades (p.ej. hipertensión arterial controlada, diabetes controlada, sin secuelas sistémicas).
III	Paciente con enfermedad sistémica moderada o severa, que no limita sus actividades (p.ej. angina estable, diabetes con secuelas sistémicas).
IV	Paciente con enfermedad sistémica severa que es un constante amenaza a la vida (p.ej. fallo cardíaco congestivo severo, enfermedad renal terminal).
V	Paciente mórbido, con riesgo sustancial de muerte en 24 horas (con o sin el procedimiento).
E	Estado de emergencia; se indica en la evaluación como sufijo "E", adicionalmente a la clase ASA de I – V.

Tabla 3. Escala de Mallampati

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.

Aspectos importantes previos al procedimiento

- Información de la condición física actual incluyendo edad, peso, presencia de comorbilidades y estado neurológico, cardíaco y respiratorio
- Historia de reacción indeseable previa a cualquier anestesia
- Información acerca de posible retención o dificultad de vaciamiento gástrico o riesgo de broncoaspiración
- Obesidad y apnea del sueño
- Reacciones adversas a medicaciones utilizadas en sedación y anestesia
- Medicación actual y alergias farmacológicas
- Consumo de tabaco, alcohol o drogas ilícitas
- Embarazo
- Tiempo de ayuno mínimo de 8 hs para sólidos y 3-4 hs para líquidos
- No es necesario realizar laboratorio de rutina, salvo situaciones especiales (pacientes con historia de anormalidades en la coagulación, enfermedad renal, enfermedad hepática activa, diabetes, hipertensión no controlada, desnutrición severa, historia personal o familiar de hemoglobinopatías, diagnóstico o síntomas de anemia, irradiación o quimioterapia, tratamiento con diuréticos, tratamiento con anticoagulantes, enfermedad suprarrenal, etc.)
- ECG en situaciones especiales (hombres mayores de 45 años, mujeres mayores de 55 años, pacientes que no presenten un ECG normal de los últimos 6 meses, síntomas nuevos, historia de insuficiencia cardíaca, angina o infarto, presencia de disnea, ortopnea, baja tolerancia al ejercicio, pulso irregular, soplos, etc)
- Firma de consentimiento informado para la realización del estudio endoscópico y para la administración de sedoanalgesia

Características de las drogas más utilizadas

Propofol

Droga insoluble en agua, soluble en una emulsión con alto contenido lipídico, lo cual favorece su contaminación. La preparación debe agitarse antes de ser utilizada y se recomienda mantenerla entre 4 y 25 grados Celsius, evitando la congelación.

Farmacocinética:

La elevada liposolubilidad del propofol le confiere la capacidad de alcanzar rápidamente el SNC, sitio efector de sus acciones.

El inicio de acción ocurre dentro de los 40 y 60 segundos luego de la administración de un bolo, el efecto pico se alcanza alrededor de los 2 minutos y la duración es de entre 5 y 8 minutos, dependiendo de la dosis y la velocidad de inyección. La recuperación, generalmente suave y placentera, se produce por redistribución del fármaco desde el compartimiento central hacia el compartimiento periférico.

El propofol es metabolizado a nivel hepático principalmente y también a nivel extra hepático (riñón, pulmón, intestino delgado) y excretado en un 88% por riñón.

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática ni renal.

La dosis por kg. de peso se debe reducir en ancianos quienes tienen un volumen de distribución disminuido. Caso contrario sucede con los pacientes pediátricos que poseen un volumen de distribución más elevado lo que obliga a corregir en alza la dosis/ kg.

Farmacodinamia

Se une a receptores GABA_A en un sitio diferente al que lo hacen las benzodiazepinas y los barbitúricos, aumentando la conductancia al Cl⁻ e hiperpolarizando la célula. También, a nivel cortical se une a receptores NMDA y actuaría como antagonista del glutamato y a nivel espinal como antagonista de la glicina.

Efectos en el SNC

- Agente depresor del SNC, sin provocar analgesia, que produce depresión dosis dependiente con acciones que van desde la sedación a la hipnosis
- Disminuye el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneana y el consumo metabólico de oxígeno
- Conserva la reactividad al CO₂
- Relacionado con la producción de movimientos involuntarios
- Acción antiemética central

Efectos cardiovasculares

- Efectos depresores más profundos que con otros inductores, los cuales se intensifican con la edad
- Disminución de la actividad simpática a nivel central
- Vasodilatación arterial y venosa
- Depresión miocárdica por disminución de la contractilidad
- Los efectos cardiovasculares suelen ser posteriores a los del SNC (aprox. 5 min)

Efectos respiratorios

- Apnea, generalmente menor a 30 segundos y precedida por aumento del volumen corrientes y frecuencia respiratoria
- Relajación de la musculatura faríngea y relajación de los reflejos de vía aérea superior

Dosificación

Los efectos a nivel del SNC son dosis dependiente. Para la realización de estudios endoscópicos se requieren planos relativamente superficiales de sedación, recomendándose dosis de 0.2 a 0.5 mg/ kg (20 a 40 mg en bolo único) y reinyecciones de 10 a 20 mg cada 5 minutos o infusión continua de 1 a 3 mg/kg/h.

Contraindicaciones

- Absolutas:
 - Hipersensibilidad al propofol
 - Contraindicaciones para anestesia general o sedación
- Relativas:
 - Enfermedad cardíaca o respiratoria grave
 - Epilepsia o convulsiones (controvertido)
 - Ancianos debilitados y pacientes ASA III o IV
 - Inducción en niños menores de 3 años

Presentación

Las más difundidas son ampollas de 20 ml al 1%, pudiéndose encontrar también frasco ampolla de 50 y 100 ml al 1 % y frasco ampolla de 50 ml al 2%.

Midazolam

Benzodiazepina de acción corta soluble en agua, liposoluble en el organismo.

Farmacocinética

Luego de su administración sus efectos comienzan a observarse alrededor de 2 a 3 minutos y duran entre 15 y 80 minutos. El metabolismo es hepático y la excreción es renal.

Farmacodinamia

Actúa sobre receptores GABA a aumentando la frecuencia de apertura de éstos, generando corrientes de Cl⁻ al interior celular con la consecuente hiperpolarización. La acción de estos fármacos solo es de potenciación en presencia del GABA (principal aminoácido inhibitorio del SNC).

Efecto sobre el SNC

Generan depresión selectiva de estructuras subcorticales, clínicamente evidenciables a dosis crecientes como ansiólisis, sedación e hipnosis. También generan efecto miorrelajante, anticonvulsivante y amnesia, independientes de la dosis.

Efectos sobre el sistema respiratorio

Depresión respiratoria que puede desencadenar apneas de corta duración

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares de las benzodiacepinas, administrados solos, son escasos o nulos.

Efectos adversos

- Apnea
- Depresión cardiovascular, la cual se observa cuando esta droga se administra en conjunto con otras depresoras cardiovasculares

Dosificación y presentación

Ampollas de 3 ml conteniendo 15 mg (0,5 %)

Se recomienda diluir 1 ml (5 mg) en un total de 5 ml (0,1%) e ir titulando de a 1 ml (5 mg) y evaluando respuesta cada 3 minutos. Rara vez se requieren dosis superiores a los 5 mg.

Fentanilo

80 veces más potente que la morfina en cuanto a su acción analgésica.

Agonista puro de receptores mu lo cual explica, entre otros, sus efectos analgésicos y respiratorios.

Farmacocinética

Droga muy liposoluble, con rápido inicio de acción (2-3 minutos) pico de acción alrededor de los 7 minutos y corta duración (40-60 minutos)

Se metaboliza a nivel hepático y se excreta inactivo casi en un 100 % a nivel renal.

Efectos adversos

- Depresión respiratoria muy intensa (FR < a 3 ventilaciones/ minuto)
- Tórax leñoso
- Depresión cardiovascular
- Náuseas y vómitos
- Prurito

Dosificación y presentación

Ampolla de 5 ml conteniendo 250 gammas (50gammas/ ml).

Se administra por vía endovenosa, su dosis es de 2 a 20 gammas / kg, se recomienda en su aplicación en bolo por sus características farmacocinéticas.

Remifentanilo

El remifentanilo es un agonista de los receptores mu opioides, con una potencia analgésica similar al fentanilo. Tiene una corta duración de acción con una vida media de 8 a 10 minutos, siendo predecible la finalización de su efecto. No se recomienda el uso del remifentanilo a altas dosis iniciales en infusión continua ni en bolo, dada la alta incidencia de rigidez muscular (tórax leñoso).

Farmacodinamia

El remifentanilo como el resto de los opiáceos, puede producir hipotensión y bradicardia (dosis dependiente). Asociado al propofol o tiopental puede reducir la presión arterial de un 17 a 23%.

Produce depresión respiratoria dependiente de la dosis.

Presentación y dosificación

Ampollas liofilizadas conteniendo 5 mg

La creciente utilización de remifentanilo en procedimientos con conservación de la ventilación espontánea (hemodinamia, endoscopia, sedación consciente en bloqueos regionales, anestesia funcional neuroquirúrgica) la convirtieron en una droga de amplio uso.

El rango de 0.03 a 0.06 ug/kg/min es seguro cuando el procedimiento impide tener fácil acceso a la cabecera del paciente (rango plasmático 2 ng/ml), mientras que si se tiene acceso a la misma, el rango puede aumentarse hasta los 0.10 ug/kg/min.

Uso de anestesia faríngea tópica

Este tipo de anestesia se usa en forma rutinaria para suprimir el reflejo faríngeo, empleándose comúnmente benzocaína, tetracaína y lidocaína. El efecto dura aproximadamente una hora, y tiene un costo relativamente bajo. Sin embargo, en la actualidad su utilización ha sido discutida, ya que se ha demostrado que podría no producir ningún beneficio adicional en la sedación consciente. La tendencia actual afirma que podrían verse beneficiados pacientes en que se usan pequeñas dosis de sedación, donde agrega confort al procedimiento, pudiéndose omitir su utilización en aquellos casos con sedación a dosis habituales.

Lidocaina (lidocaína spray 10 %)

Anestésico tópico para uso en mucosas y semimucosas.

Farmacodinamia:

Los anestésicos locales bloquean tanto la iniciación como la conducción de los impulsos nerviosos.

Farmacocinética:

Absorción:

La Lidocaína se absorbe rápidamente a través de las membranas mucosas hacia la circulación sistémica.

La absorción desde las membranas mucosas de la garganta y del tracto respiratorio puede ser particularmente rápida. El metabolismo: es principalmente hepático.

Tiempo de acción: tiene un comienzo de acción entre 2 y 5 minutos, y su duración, de 10 a 15 minutos. Se elimina, mediante sus metabolitos, por excreción renal de los mismos.

Efectos adversos

- Toxicidad cardiovascular: arritmias, hipotensión, paro cardíaco
- Toxicidad neurológica: excitación, convulsiones, coma.

Dichas reacciones adversas se relacionan a situaciones de sobredosificación.

Presentación y dosificación

Dosis máxima: 3 mg / kg

Cada activación de la válvula libera 10mg de Lidocaína base.

No deben usarse más de 20 pulsaciones en adultos, para lograr el efecto buscado. En pacientes debilitados, ancianos y niños, deberá ajustarse la dosis, procurando utilizar la dosis mínima efectiva.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad
- Debe ser usada con precaución en pacientes con: epilepsia, conducción cardíaca deficiente, bradicardia, disfunción hepática o shock

Reversores

Flumazenil

Antagonista competitivo y de alta especificidad de las benzodiazepinas. No produce reversión de ningún otro depresor del SNC que no esté implicado en el sitio de acción de las BDZ en el receptor GABA_A.

Farmacocinética

Droga altamente liposoluble, con una vida media corta debido a una tasa de excreción elevada. Posee metabolismo hepático y excreción renal.

Efectos adversos

Crisis de llanto, náuseas, vómitos, taquicardia, sudoración, ruborización, ansiedad e inclusive crisis convulsivas que se observa sobre todo en pacientes epilépticos tratados crónicamente con BDZ y se asocia también a inyecciones endovenosas rápidas.

Presentación

Ampollas de 5 ml., conteniendo 0.5 mg

Realizar dosis inicial de 0.2 mg e ir titulando 0.1 mg cada 1-2 minutos hasta obtener el efecto clínico deseado. Resedación en las del 15 % de los casos. Se recomienda vigilancia del paciente, evitando dar altas prematuras en caso de procedimientos ambulatorios.

Naloxona

La naloxona se utiliza para revertir la depresión respiratoria generada por los opiáceos al actuar sobre receptores mu, del tipo 2.

Farmacocinética

Tiene un comienzo de acción rápido, alrededor de 1-2 minutos y una duración de efecto de 30-40 minutos, lo cual hace que no sea infrecuente la reaparición de los efectos opioide.

En la sobredosificación por narcóticos se recomienda vigilancia médica continua y dosis repetidas de naloxona en caso necesario, ya que la duración de la acción de algunos narcóticos puede exceder la acción de la naloxona.

Sus efectos son debidos a la reversión de los narcóticos y no a una acción directa sobre los receptores opiáceos. De este modo, ocurren eventos adversos secundarios (abstinencia) a la reversión de la analgesia narcótica y la sedación. Atraviesa la placenta. En embarazadas con dependencia a opiáceos puede precipitar abstinencia en el feto y en la madre.

Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o con medicación con potenciales efectos adversos cardiovasculares.

Presentación

Ampolla de 1 ml conteniendo 0.4 mg.

Monitoreo

- Acceso endovenoso
- Oxígeno suplementario
- Medición de parámetros fisiológicos: oximetría de pulso, presión arterial y frecuencia cardíaca
- No está recomendado el uso rutinario de capnografía.
- El equipo de resucitación debe estar disponible y el personal debe estar entrenado

Equipo necesario para resucitación de Emergencia

- Equipamiento para acceso EV
- Fuente de oxígeno suplementario
- Equipo de aspiración
- Equipamiento de ventilación con ambú con mascarilla y reservorio
- Laringoscopio
- Tubos para asegurar la vía aérea
- Oxímetro de pulso
- Defibrilador
- Drogas sedantes y antagonistas
- Drogas básicas para resucitación de emergencia (adrenalina, atropina, succinilcolina, etilefrina/fenilefrina) y corticoides

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.

Criterios de alta

- Luego del procedimiento se requiere un período de observación de parámetros hemodinámicos y oxigenación, así como también de posibles complicaciones (como presencia de dolor abdominal)
- Generalmente recuperan un nivel adecuado de consciencia con parámetros cardiorrespiratorios normales en las 2 horas posteriores a la última dosis de medicación sedante
- Puede emplearse un sistema de puntuación, como la escala de Alderete (ver Tabla 4), para evaluar el estado del paciente y documentar la pertinencia del alta. Para dar el alta es necesaria una puntuación mayor o igual a 9
- Los pacientes deben regresar a su domicilio acompañados por un adulto responsable
- Deben darse instructivos por escrito debido a la amnesia retrógrada
- Se recomienda evitar el alcohol, drogas sedantes y conducir automóviles por las siguientes 24 horas

Tabla 4. Escala de Alderete

	Característica	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	Presión arterial $\geq$ 50% del valor preanestésico	2
	Presión arterial 20 - 49% del valor preanestésico	1
	Presión arterial $\leq$ 20% del valor preanestésico	0
Conciencia	Completamente despierto	2
	Responde a la llamada	1
	No responde	0
Saturación O ₂	Mantiene SatO ₂ $>$ 92% con aire ambiente	2
	Necesita oxígeno para mantener SatO ₂ $>$ 90%	1
	SatO ₂ $<$ 90% con oxígeno suplementario	0

Bibliografía

1. Bray RJ. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk. *Curr Opin. Anaesthesiol* 2002; 15:339-342.
2. Fechner J, Ihmsen H, Hatterscheid D, et al. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics of the new Propofol prodrug GPI15715 in volunteers. *Anesthesiology* 2003; 99:303-313.
3. Hoymork SC, Raeder J. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *Br J. Anaesth* 2005; 95:627-633.
4. Iversen-Bergmann S, Rösner P, Kühnau HC. Death after excessive propofol abuse. *Int. y legal Med* 2001; 114(4-5):248-251.
5. Furukawa K, Yamamori H, Takagi K, et al. Influences of soy-bean oil emulsion on stress response and cell mediated immune function in moderately o severely stressed patients. *Nutrition* 2002; 18:235-240.
6. Vinik H; Bradley E; Kissin I. Midazolam alfentanil synergism for anesthetic induction in patients, *Anesth Analg.* 1989, 69: 213-218.
7. Vinik H; Bradley E; Kissin I. Propofol midazolam alfentanil combination is hynoptyc synergism present? *Anesth Analg.* 1993, 76: 450-456.
8. Teh. J; Short T; Wong J. Pharmacokinetic interactions between midazolam and propofol; an infusion study, *Br J Anaesth.* 1994, 72: 62-65.
9. Tighe KE; Warner JA. The effect of co-induction with midazolam upon recovery from propofol infusion anaesthesia. *Anaesthesia.* 1997, 52: 1000-1004.
10. Hase I, Oda Y, Tanaka K et al. IV; Asada A. Iv. fentanyl de cuases the clearance of midazolam. *Br J Anaesth.* 1997, Dec; 76(6): 740-3.
11. Gold MI, Watkins WD, Sung YF et al.; Remifentanyl versus remifentanyl/midazolam for ambulatory surgery during monitored anesthesia care. *Anesthesiology.* 1997 Jul; 87(1): 51-7.
12. Fragen R. Implications of the use of remifentanyl on patients outcome, *Eur. J Anaesthesiol.* 1995, 10: 75-76.
13. Manninen PH; Chan AS; Papworth D. Conscious sedation for interventional neuroradiology: a comparison of midazolam and propofol infusion. *Can J Anaesth.* 1997, 44: 26-30.
14. Puig MM, Montes A. Opioids: from receptors to clinical application. *Current Review of Pain* 1998; 2(4):234-41.
15. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1943-53.
16. McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet* 1999; 353: 2229-32.
17. Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs* 2004; 64: 2629-38.
28. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76:182-91.

COMPLICACIONES DE LA ENDOSCOPIA

Autor: Luis Schmunck

Introducción

“La única manera de prevenir complicaciones en la endoscopia es evitar los procedimientos endoscópicos”.¹

Comprenden un gran espectro de eventos, desde simples, con posible resolución en el mismo procedimiento, hasta más complejos que comprometen la vida del paciente.

Es necesario tenerlos en cuenta como así poder reconocerlos a fin de poder planear la estrategia para subsanarlos.

Las complicaciones pueden ser relacionadas a:

- Sedación y anestesia
- Endoscopia —
 - Diagnóstica
 - Terapéutica

Complicaciones relacionadas a sedación o anestesia

Anestesia local

Anestésicos locales (spray) tienen la capacidad de generar reacciones alérgicas, efectos cardíacos y promover la aspiración. La tasa total de complicaciones por anestesia faríngea se estima en 1:10.000 procedimientos.

Sedación y analgesia

Las benzodiacepinas se asocian generalmente a descenso de la saturación de oxígeno arterial pero en raras ocasiones es significativo. Este riesgo aumenta en pacientes ancianos, o con ciertas morbilidades asociadas como: insuficiencia respiratoria crónica, enfermedad coronaria, insuficiencia hepática.

También se han descrito hipotensión arterial, arritmias cardíacas relacionadas a hipoxemia, complicaciones respiratorias que van de hipoventilación a apnea y por supuesto la aspiración con potencial de generar neumonías aspirativas.

Complicaciones cardíacas

Las más frecuentes son las arritmias, dentro de éstas la taquicardia y extrasístoles que generalmente no son significativas y reversion espontáneamente. La bradicardia puede presentarse en menos del 5% de los pacientes.

Complicaciones respiratorias

Hipoventilación, apnea y aspiración. Su incidencia es baja y su tasa de mortalidad es menor de 1:50.000.

NOTA: para más información remitirse al capítulo de sedación y endoscopia.

Complicaciones en endoscopia diagnóstica

Endoscopia alta

- Tasa total de complicaciones 0.13%
- Tasa de mortalidad 0.004%

Incluyen:

- **Mallory-Weiss:** menos del 0.5% y generalmente no se asocian con un sangrado significativo.
- **Sangrado:** raro, se observa más frecuentemente en pacientes con trastornos de la coagulación.
- **Perforación:** en menos del 0.03%, mortalidad 0.001%. Los factores de riesgo para perforación son: inexperience del endoscopista, osteofitos cervicales, divertículo de Zenker, estenosis esofágicas benignas o malignas.

Endoscopia baja

Tasa de complicaciones del 0.02% al 0.07%

- Perforación: tasa variable según la literatura mundial, 0,11% en un estudio británico, mientras que en otros reportes hablan del 0.01 al 0.3%.

Causas: Perforación neumática en una pared colónica previamente débil.
Perforación mecánica por demasiada presión sobre la pared.

Sitios: en orden decreciente:

1. Sigmoides.
2. Colon ascendente y descendente.
3. Recto y transversal.

NOTA: como reconocer o sospechar perforación durante la endoscopia: pérdida súbita de la insuflación, visualización de la perforación y/o dolor agudo.

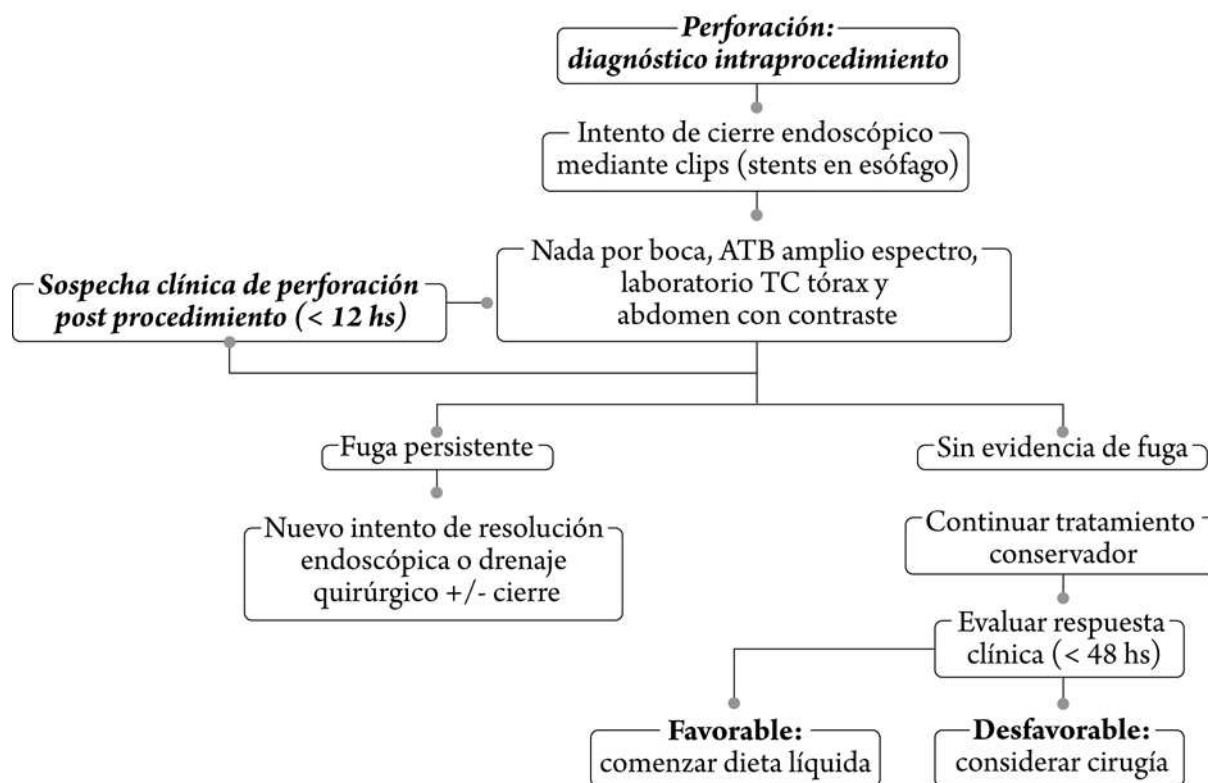
Complicaciones en endoscopia terapéutica

Endoscopia Alta

Tasa estimada de complicaciones es 10 veces mayor a la de los procedimientos diagnósticos.

Procedimientos mayormente relacionados:

- **Dilatación (en estenosis o acalasia):** puede complicarse con perforación, sangrado y/o aspiración. Tasa de perforación luego de dilatación neumática de acalasia, aproximadamente del 4%. Riesgo de perforación de estenosis cáustica o maligna es mayor (2 veces) que en estenosis benignas pépticas. La tasa de perforación se incrementa en caso de estenosis complejas: asimétricas, menores de 12 mm de diámetro o infranqueables con el endoscopio.
- **Colocación de prótesis:** ocurren en mayor medida con las prótesis metálicas parcialmente cubiertas, la complicación más frecuente es el dolor torácico que en ocasiones requiere su extracción, la perforación si bien es rara puede suceder y su aparición se incrementa si previamente se realiza dilatación.
- **Polipectomía, mucossectomías o disección submucosa:** la complicación más frecuente es el sangrado que en general no es significativo y puede ser tratado en el mismo procedimiento, la tasa de perforación varía según el sitio, siendo mayor (aproximadamente un 3%) en esófago que en estómago (1%). El sangrado tardío es menos frecuente que en colon pero en caso de presentarse la localización con más asociación es el duodeno.
- **Extracción de cuerpos extraños:** la tasa de complicaciones varía entre un 6 a 8%, la complicación más común es la aspiración, otra de las complicaciones son el desgarro mucoso y la perforación que se relacionan más con objetos cortantes o punzantes, esta última complicación puede minimizarse con el uso de sobretubos.
- **Otras complicaciones:** perforación luego de ligadura de varices esofágicas (< 1%), por colocación de balón de Sengstaken-Blakemore, luego de cortes con knife de estenosis, diverticulotomía, etc.

Algoritmo tratamiento

NOTA: cirugía mandatoria en casos de reconocimiento tardío de la perforación (> 12 hs), falla cierre endoscópico, respuesta desfavorable al tratamiento conservador.

Endoscopia Baja

• **Perforación:** es la complicación más temida por los endoscopistas, considerando que en ocasiones ponen en riesgo la vida del paciente. La tasa de incidencia varía según la literatura pero podría estimarse de manera uniforme que no supera el 0.3%, ascendiendo hasta un 4-5% cuando se habla de disección submucosa endoscópica de lesiones grandes.

Los procedimientos que más se relacionan a perforación son: polipectomía, mucossectomía y disección submucosa endoscópica.

Hasta en un 30% se diagnostican intraoperatorio con la ventaja de poder intentar un cierre endoscópico mediante clips.

En caso de sospecha de perforación se debe realizar estudio tomográfico.

Los factores que influyen en el éxito técnico mediante el uso de clips son:

- Perforaciones pequeñas (< 2 cm)
- Reconocimiento temprano
- Colon limpio
- Pronto y completo cierre

Otro clip recientemente incorporado es el OVESCO (Over The Scope) con una tasa de éxito de cierre de perforación aguda de casi un 100%.

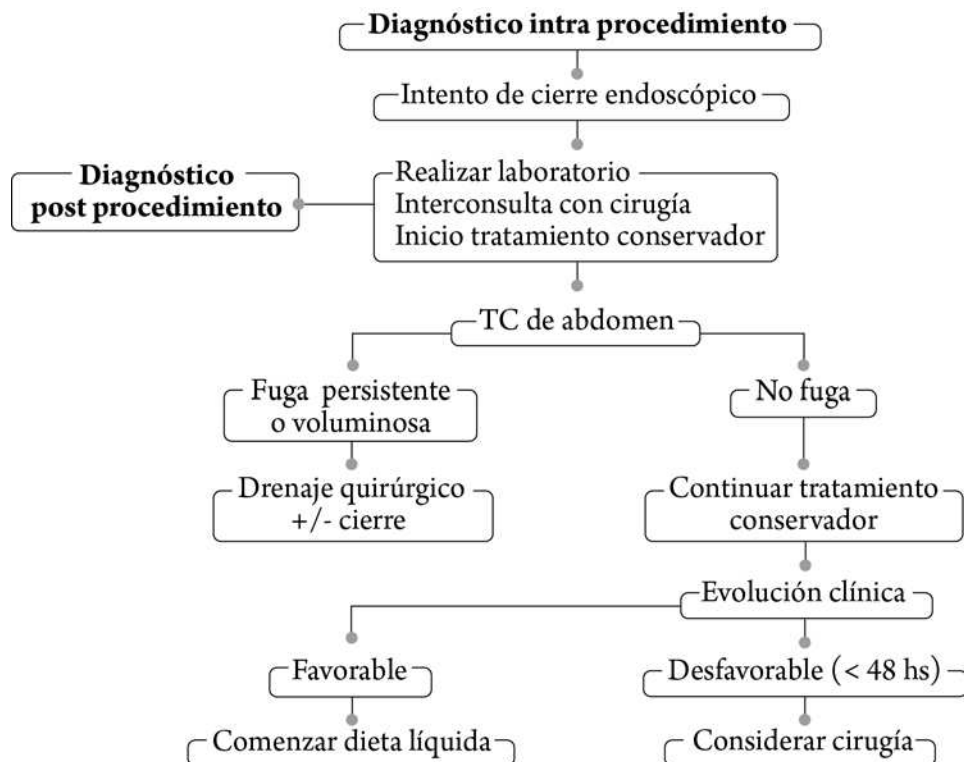
El **tratamiento conservador** consiste en reposo intestinal, hidratación parenteral, antibióticos de amplio espectro y control clínico estricto. La mejoría debe observarse dentro de las primeras 48 hs, este tratamiento es efectivo entre un 33-73%.

Tratamiento quirúrgico: en pacientes con peritonismo, en aquellos en que falla el tratamiento endoscópico, pacientes que no responden al tratamiento conservador.

Un trabajo realizado en nuestro hospital mostró que de 12 pacientes con perforación constatada (6 intra procedimiento y 6 post procedimiento), el cierre con clips junto al tratamiento conservador tuvo una eficacia del 100%, de los pacientes con diagnóstico post procedimiento (6) 2 requirieron resolución quirúrgica, los restantes 4 evolucionaron satisfactoriamente al tratamiento conservador.

Como conclusiones en dicho trabajo mostró que los factores que parecerían estar relacionados con una mejor evolución serían:

- Reconocimiento intra procedimiento con posibilidad de resolución endoscópica.
- En caso de diagnóstico post procedimiento, un reconocimiento temprano (< 6 hs).

Algoritmo tratamiento perforación de colon

NOTA: algunos autores proponen un segundo intento de cierre endoscópico si hay persistencia de fuga, antes del drenaje +/- cierre quirúrgico.

- **Sangrado:** puede ocurrir hasta en un 6% luego de procedimientos como polipectomías, relacionado directamente con el tipo y el tamaño de lesión que se extrae.
Hay 2 tipos de sangrado, el **inmediato** que sucede durante la endoscopia y que puede ser tratado en el mismo procedimiento y el **tardío** que puede ocurrir hasta un mes posterior.
Puede reducirse la ocurrencia de este evento tomando ciertas precauciones como inyección con adrenalina, uso de coagulación pura, uso de clips o endo-loop previo al corte, etc.
- **Síndrome post polipectomía:** es el desarrollo de dolor abdominal, fiebre, leucocitosis e inflamación peritoneal en ausencia de perforación franca que ocurre luego de una polipectomía.
El principal diagnóstico diferencial debe hacerse con la perforación, y es importante su reconocimiento ya que este síndrome responde de manera favorable al tratamiento conservador y se evita de esta forma el aumento de morbilidad relacionada con la cirugía. La tasa de incidencia de esta complicación es muy variable en la literatura pero aproximadamente representa entre un 0.5 - 1.2% de las polipectomías.

NOTA: mayor información en el capítulo correspondiente a polipectomía, resección mucosa endoscópica y disección submucosa endoscópica.

Bibliografía:

1. Blero, D. & Devière, J. Endoscopic Complications - avoidance and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 162-172, 2012.
2. Baron T.H., Wong Kee Song L.M., Zielinsky M.D., Emura F., Fotooshi M., Kozarek R. A comprehensive approach to the management of acute endoscopic perforations. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012.
3. Blokk B., Schachsch G., Schmidt H. Endoscopy of Upper GI Tract, A training manual. Cap. 1 (2-4). 2004.
4. Jovanovic I., Zimmermann L., Fry L. C., Monkemüller K. Feasibility of endoscopic closure of an iatrogenic colon perforation occurring during colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;73:550-5.
5. Cotton, P.B. et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest. Endosc.* 71, 446-454 (2010).
6. La Torre M., Velluti F., Giuliani G., et al. Promptness of diagnosis is the main prognostic factor after colonoscopic perforation. *Colorectal Dis* 2012;14:e23-6.
7. Mangiavillano B., Viaggi P., Masci E. Endoscopic closure of acute iatrogenic perforations during diagnostic and therapeutic endoscopy in the gastrointestinal tract using metallic clips: a literature review. *J Dig Dis* 2010;11:12-8.
8. Schmunck L., Barros R., Chopita N., Villaverde A., Cura P., Carrica S., Erijimovich M. Tratamiento conservador en perforaciones iatrogénica de colon. *Congreso Argentino de Gastroenterología*. 2012.
9. Cha J.M., Lim K.S., Lee S.H., Joo Y.E. y col. Clinical outcomes and risk factors of post-polypectomy coagulation syndrome: a multicenter, retrospective, case-control study. *Endoscopy* 2013; 45: 202-20

COMPLICACIONES DE LA CPRE

Autor: Erica Bianchi

Introducción

La CPRE es una herramienta fundamental para el abordaje terapéutico en el manejo de las enfermedades biliopancreáticas. Desde su inicio ha sido una técnica compleja dadas las posibles severas complicaciones. Con el advenimiento de técnicas diagnósticas como la ultrasonografía endoscópica (USE) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), con tasas de complicaciones prácticamente nulas, ha quedado relegada a fines exclusivamente terapéuticos.

Establecer una clara valoración de cada paciente para una correcta indicación del estudio, la experiencia del endoscopista y la identificación precoz de las complicaciones junto con el correcto manejo de las mismas son los factores más importantes para reducir la morbilidad asociada al procedimiento.

Frecuencia y clasificación

La incidencia de complicaciones relacionadas con la CPRE oscila entre un 4-16 %, con una mortalidad del 0-1.5 %. Esta variabilidad es debida a la falta de uniformidad de criterios en la definición de las complicaciones. Desde el año 1991 existen criterios de consenso para definir las complicaciones de la CPRE. (Tabla 1).

Tabla 1

	Leve	Moderada	Severa
Hemorragia	Hematemesis o melena, caída de la Hb > 2gr/dl, no necesidad de transfusión	Transfusión (<4 unidades), no necesidad de tratamiento angiográfico o quirúrgico	Transfusión (>5 unidades), necesidad de tratamiento angiográfico o quirúrgico
Perforación	Posible perforación ó escasa fuga de contraste (o colección pequeña), tratable con hidratación, dieta absoluta y antibióticos 3 días o menos	Perforación confirmada con RX, tratada médicamente 4-10 días	Tratamiento médico durante más de 10 días o necesidad de intervención (drenaje radiológico o cirugía)
Pancreatitis	Dolor típico con elevación de la amilase al menos 3 veces el valor normal 24 horas post-CPRE. Requiere ingreso menor de 3 días	Pancreatitis que requiere ingreso hospitalario 4-10 días	Pancreatitis que requiere hospitalización > 10 días, existencia de complicaciones locales o necesidad de intervención
Infección	Fiebre > 38°C durante > 24-48 h	Fiebre o sepsis que requiere > 3 días de ingreso hospitalario, tratamiento endoscópico o percutáneo	Presencia de shock séptico o necesidad de tratamiento quirúrgico

Factores que pueden relacionarse con un mayor riesgo de complicaciones en la CPRE**• Factores relacionados con el paciente:**

Lo más importante es establecer una correcta indicación. Los pacientes con mayores riesgos son los que no tienen una indicación clara de CPRE. Otros factores de riesgo son:

- Pacientes con colangitis graves.
- Pacientes con comorbilidades severas (insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal, etc.).
- Inmunodeprimidos.
- Portadores de coagulopatías.
- Divertículos en el área papilar y otras alteraciones anatómicas (por ejemplo cirugía Billroth II, cirugía de la obesidad, etc.).

• Factores relacionados con el endoscopista:

Aunque no está establecido completamente, hay muchos estudios que afirman una mayor tasa de éxito y menor porcentaje de complicaciones en aquellos endoscopistas que realizan más de 50 papilotomías al año o más de una papilotomía a la semana.

Pancreatitis aguda**Definición de Pancreatitis Aguda**

Dolor abdominal con elevación de la amilasa por encima de tres veces el valor normal en las 24 horas posteriores al procedimiento, y que requiere de al menos dos días de estadía hospitalaria. De este modo, aunque la elevación transitoria de las enzimas pancreáticas se produce de forma frecuente tras la realización de una CPRE (75% de los casos), dicha elevación no siempre está relacionada con la aparición de una pancreatitis. De igual forma, un grupo significativo de pacientes presentan dolor abdominal sin elevación de la amilasa después del procedimiento. Ninguna de las dos situaciones son por sí mismas diagnósticas de pancreatitis aguda. Se trata de la complicación más frecuente de la CPRE, ocurriendo en un 1,3-7,2% de las series. Se clasifican en leves, moderadas y severas. (Ver tabla 1).

Factores de riesgo

- Edad menor de 60 años.
- Canulación difícil (más de 10 minutos de intento en la canulación).
- Opacificación del ducto pancreático y acinarización.
- La sospecha de disfunción del esfínter de Oddi (DEO).
- Antecedentes de pancreatitis post-CPRE.
- Sexo femenino.
- Precorte.

Métodos para reducir la pancreatitis aguda post-CPRE**Selección de pacientes**

Como se ha descrito con anterioridad las mayores tasas de complicaciones ocurren en un grupo de pacientes que se van a beneficiar poco o nada de una CPRE. Por lo tanto el método más efectivo para disminuir la pancreatitis post CPRE es no realizar intervenciones innecesarias, reservando casi exclusivamente su utilización con fines terapéuticos. De hecho, tanto la CPRM como la USE presentan una sensibilidad similar a la CPRE para el diagnóstico de coledocolitiasis con una morbilidad mínima.

Profilaxis farmacológica

Se han propuesto numerosos tratamientos farmacológicos con el fin de reducir la tasa de pancreatitis post-CPRE, La indometacina y el diclofenac administrados de forma rectal inmediatamente antes o después de la CPRE, han demostrado disminuir la tasa de PEP. En cambio la somatostatina, el octreótido, el gabexate la nitroglicerina, corticoides, alopurinol, son inefectivos en la prevención de pancreatitis post-CPRE.

Factores técnicos durante la realización de la CPRE

Una canulación difícil es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de pancreatitis. Una canulación selectiva de la vía biliar con guía puede prevenir las inyecciones de contraste en el conducto pancreático. El daño térmico papilar puede contribuir a la génesis de una pancreatitis aguda post-CPRE. El uso de coagulación causa más daño tisular y edema papilar que la aplicación de corriente de corte pura en algunos estudios aunque otros no ha encontrado diferencias.

Prótesis pancreáticas

La colocación de prótesis pancreáticas profilácticas durante unos días es la técnica más efectiva para disminuir de forma significativa la tasa de pancreatitis post-CPRE debido al mantenimiento del flujo del jugo pancreático. En la tabla 2 se exponen las indicaciones clínicas sugeridas para la colocación de una prótesis pancreática profiláctica.

Tabla 2

Sospecha DEO
Pancreatitis post-CPRE previa
Canulación difícil con manipulación pancreática
Precorte
Esfinteroplastia con balón sin esfinterotomía
Ampulectomía endoscópica
Esfinterotomía pancreática

No está establecido el tiempo que debe mantenerse una prótesis pancreática para ser eficaz, pero parece que unas 24-48 horas para pacientes de alto riesgo (DEO) son suficientes.

Tratamiento

El tratamiento de las PA post-CPRE no difiere de las originadas por otras causas.

Sepsis de origen biliar

Por consenso, se define infección post CPRE a todo proceso febril mayor de 38° C que no se explica por otras causas. Se clasifica en leve, moderada y severa. (Ver tabla 1).

Colangitis

Aparece entre el 1-5 % de los pacientes. El principal factor de riesgo asociado es el drenaje incompleto de una obstrucción biliar asociada o no, a la colocación de una prótesis, sobre todo en estenosis malignas. Las colangitis tardías se producen generalmente asociadas a una obstrucción o disfunción de una prótesis biliar previamente colocado en patología neoplásica o benigna.

Colecistitis

Se trata de una complicación rara 0.3 %. La presencia de colelitiasis, el relleno de contraste de la vesícula biliar, la presencia de infiltración tumoral del conducto cístico y el uso de prótesis metálicas recubiertas parecen incrementar el riesgo.

En pacientes con colelitiasis y coledocolitiasis, que tienen indicación de CPRE previa a la colecistectomía laparoscópica electiva, ésta última se debería realizar con la menor demora posible.

Hemorragia postpapilotomía**Definición y clasificación**

La incidencia de hemorragia postpapilotomía basada en la repercusión clínica oscila entre el 0.76-2.3%, pero puede ser mayor del 12% (10-48%), si consideramos las que se producen durante la CPRE y que cesan espontáneamente o con tratamiento endoscópico. Un porcentaje importante de sangrados se producen de forma tardía (> 14 días), no son considerados en estos porcentajes.

Factores de riesgo para hemorragia post-CPRE

Los factores que se han asociado claramente a hemorragia post-CPRE son:

- Coagulopatía no corregida.
- Anticoagulación en los tres días previos al procedimiento.
- Presencia de colangitis.
- Sangrado al inicio de la realización de la papilotomía.
- El bajo número de EPT por endoscopista.
- Esfinteroplastia con balón de gran tamaño.

Otros factores posiblemente asociados sin significación estadística son: la presencia de cirrosis, la dilatación de la vía biliar, la presencia de un divertículo yuxtapapilar, la realización de esfinterotomía de precorte y la coledocolitiasis.

La presencia de un tumor ampular, la longitud de la esfinterotomía y la ampliación de una esfinterotomía previa no parecen aumentar el riesgo de hemorragia.

Prevención

Identificar las condiciones de riesgo tromboembólico conjuntamente con un hematólogo nos ayudará a tomar la decisión de discontinuar la anticoagulación o pautar tratamiento con heparina. En cualquier caso, se requieren unas cifras de plaquetas > 50000 con un INR < 1.5.

Otras medidas de prevención son realizar una buena técnica de esfinterotomía (dirección de corte correcto, corte secuencial, evitar cortes amplios en un solo tiempo).

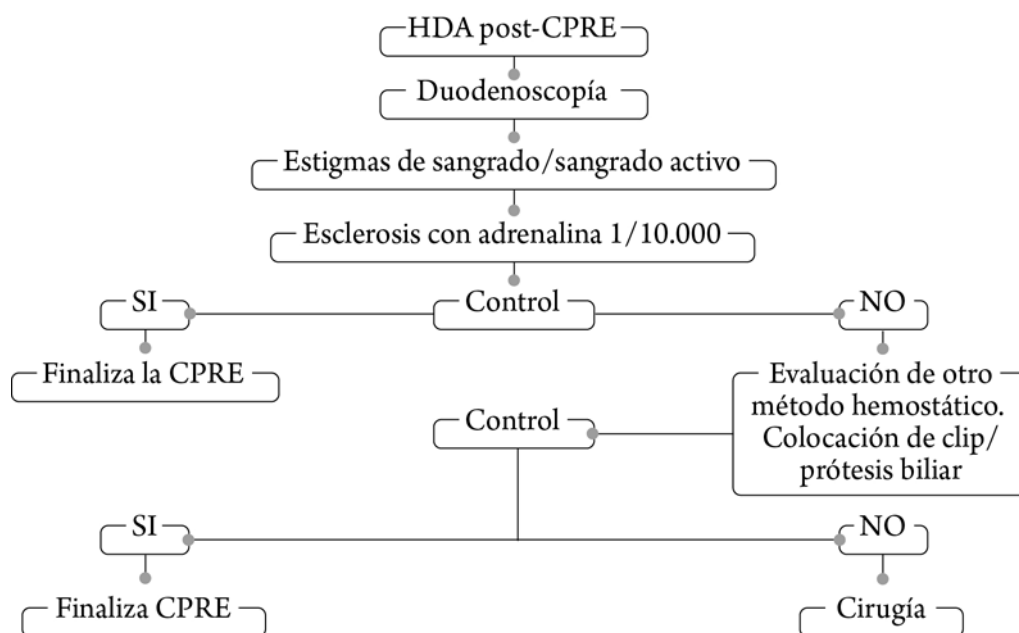
Tratamiento

El tratamiento de la hemorragia digestiva alta (HDA) postesfinterotomía es similar al usado en la HDA secundaria a una úlcera péptica. Inicialmente, cuando se produce un sangrado tras la papilotomía, es prudente esperar unos dos minutos. Si continúa el sangrado, el siguiente paso es la esclerosis de los márgenes de la papilotomía con adrenalina 1/10000 o 20000, sobre todo en hora 12. El volumen medio utilizado es 5 cc (2-20 cc), evitando las inyecciones en zonas cercanas al orificio pancreático (evita el riesgo de pancreatitis). La esclerosis es una técnica muy eficaz en alcanzar la hemostasia de la HDA postpapilotomía (96 %).

Si a pesar del tratamiento esclerosante persiste el sangrado, se puede colocar una prótesis plástica biliar de 8.5-10 Fr con el doble objetivo de ejercer una compresión mecánica en la raíz de la papilotomía y garantizar el drenaje de la vía biliar. Los hemoclips aplicados en el vértice de la papilotomía también se han usado en hemorragias de difícil control, sobre todo cuando es arterial. Tienen el inconveniente de que son difíciles de manejar con los duodenoscopios.

Aunque no existe un consenso sobre la estrategia a seguir para las hemorragias persistentes o recidivantes tras el tratamiento inicial, parece razonable un segundo tratamiento endoscópico con un método diferente al inicial y si fracasara la resolución quirúrgica es imperiosa. La necesidad de la cirugía es inferior al 0.5 % de los casos. (Ver Figura 1).

Figura 1

Algoritmo para el manejo de la HDA post-esfinterotomía**Perforaciones relacionadas con la CPRE**

Se trata de una complicación poco frecuente (0.3-1.2%) pero representa una mortalidad potencial del 5-15 %. Es muy importante reconocer esta complicación de forma precoz, durante el acto endoscópico o en las primeras horas, para realizar un tratamiento rápido y oportuno lo cual tiene implicancias en la sobrevida.

Factores de riesgo

- CPRE larga y compleja.
- Estenosis del tubo digestivo alto.
- Cirugía gástrica tipo Billroth II.
- Dilatación de la vía biliar extrahepática.
- Sospecha de DEO.
- Dilatación de estenosis biliopancreáticas.
- El uso de precorte.
- Divertículos yuxtapapilares.

Clasificación de las perforaciones relacionadas con la CPRE

- Alejadas de la papila, se relacionan con defectos anatómicos (por lesión mecánica del duodenoscopio).
- Periapilares relacionadas con la esfinterotomía.
- Relacionadas con la manipulación del material (guías, balones, dilatadores, etc).

Diagnóstico

- Una introducción difícil del endoscopio en el esófago predispone a la perforación de la hipofaringe. La presencia de estenosis en esófago medio o distal (sobre todo de tipo péptico) son un factor de riesgo para perforación esofágica. La aparición de enfisema subcutáneo cervical y neumomediastino en la fluoroscopia establece el diagnóstico. Para las perforaciones gástricas y duodenales, la existencia de deformidades y estenosis antropilóricas y duodenales de tipo péptico, la cirugía Billroth II (riesgo de desgarrar de la anastomosis por tracción del asa aferente en la introducción del duodenoscopio) son factores de riesgo relacionados. En estos casos la aparición de neumoperitoneo el diagnóstico.
- Las perforaciones duodenales relacionadas con la papilotomía y la utilización de material endoscópico, se pueden diagnosticar durante la CPRE cuando se aprecian las siguientes alteraciones:
 - Visualización fluoroscópica de las guías en territorio anómalo (fuera de los conductos biliar y pancreático).
 - Extravasación retroperitoneal o intraperitoneal del contraste.

- Presencia de retroneumoperitoneo (a nivel subhepático y circundando la parte superior de la silueta renal derecha).

En caso que, una vez finalizada la CPRE apareciera dolor intenso con o sin signos de irritación peritoneal precoz y con signos de inestabilidad hemodinámica (hipotensión y taquicardia) hay que sospechar la existencia de una perforación. Analíticamente suele aparecer leucocitosis intensa (generalmente mayor de 10.000 leucocitos/dl).

En estos casos es necesario realizar un TC abdominal con contraste oral hidrosoluble ya que valora la presencia de retroneumoperitoneo, aire libre intraperitoneal, la extravasación de contraste a la cavidad retroperitoneal y el volumen extravasado y la presencia de colecciones retroperitoneales.

Tratamiento

Generalmente las perforaciones relacionadas con el endoscopio y lejos de la papila requieren cirugía de urgencia. En cambio las perforaciones relacionadas con la papilotomía y su instrumentación, se caracterizan por ser perforaciones de pequeño tamaño (retroneumoperitoneo, pequeña extravasación de contraste) y se sugiere un manejo conservador. Se recomienda:

- Evaluar la colocación de un stent biliar y/o pancreático.
- Ayuno.
- Colocación de una sonda nasogástrica.
- Antibióticos de amplio espectro por vía ev (cefalosporinas de 3ª generación, piperacilina/tazobactam o imipenem).

Se requiere una vigilancia clínica estricta y un manejo multidisciplinario. Las indicaciones de cirugía urgente en estos casos se establecen cuando aparecen dos o más criterios de los que se describen a continuación: irritación peritoneal, hipotensión < 100 mm Hg, hipertermia > 38.5° C, taquicardia > 100 lpm o leucocitosis > 10000 cels/dl.

La presencia de un gran volumen de contraste extravasado y colecciones retroperitoneales en el TC son también indicación de cirugía. Sin embargo, la presencia de aire en retroperitoneo/peritoneo o mediastino (independientemente del volumen) no son por si solas indicación de cirugía.

Complicaciones cardiopulmonares relacionadas con la CPRE

Este tipo de complicación ocurren en el 1% de los casos, con una mortalidad del 0.07%. La mayoría de las CPRE se realizan con sedación profunda usando fármacos como el propofol, o incluso anestesia general en casos seleccionados. Los pacientes de edad avanzada con factores de riesgo cardiopulmonares tienen mayor predisposición a este tipo de complicaciones, por lo que es crucial una cuidadosa evaluación preanestésica en colaboración con los anestesiólogos y cardiólogos.

Bibliografía:

1. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni PA. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*. 2010 Jun;42(6):S03-15.
2. Knudson K, Raeburn CD, McIntyre RC Jr, Shah RJ, Chen YK, Brown WR, Stiegmann G. Management of duodenal and pancreaticobiliary perforations associated with perampullary endoscopic procedures. *Am J Surg*. 2008 Dec;196(6):975-81.
3. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, Fanelli RD, Fisher DA, Fukami N, Hwang JH, Ikenberry SO, Jue TL, Khan KM, Krinsky ML, Malpas PM, Maple JT, Sharaf RN, Shergill AK, Dominitz JA. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2012 Mar;75(3):467-73.
4. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2002 Dec;56(6Suppl): S273-282.
5. Baron TH, Kozarek R, Carr-Locke DL. Complications of ERCP: Prediction, Prevention and Management. *ERCP*. 2010 1 (6) 51-59.

ORGANIZACIÓN DE LA UNIDAD DE ENDOSCOPIA

Autora: Marta Arévalo Maturana

Un servicio de endoscopia está determinado por su volumen de trabajo, técnicas que se practican y su complejidad, duración de las mismas; equipamiento (cantidad de endoscopios y variedad de accesorios), recurso humano y diseño edilicio.

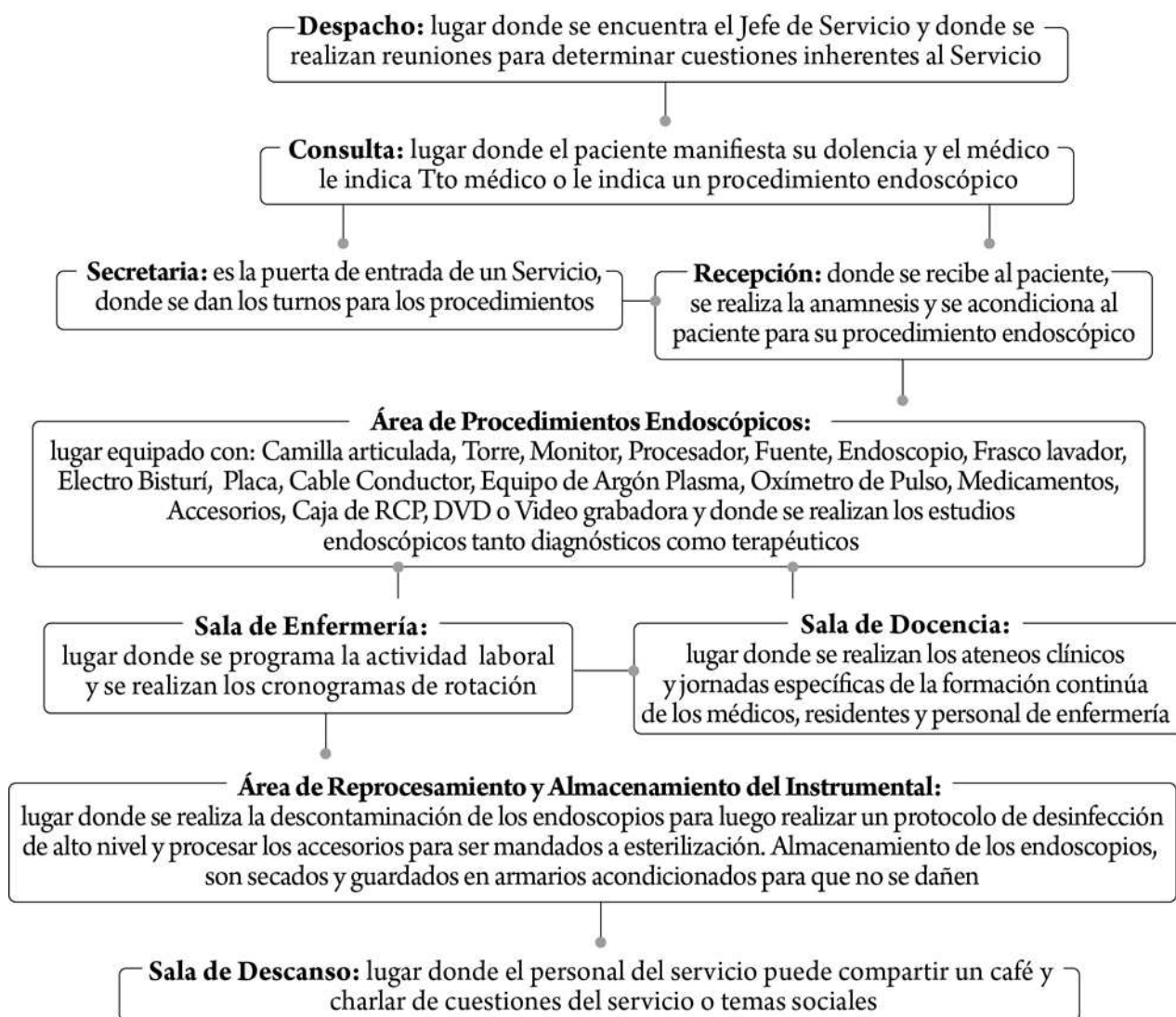
Pocos son los servicios que son diseñados previamente, por lo general son espacios físicos ya diseñados.

Lo adecuado es asignar áreas específicas para funciones determinadas; de todas maneras esto no impide el buen funcionamiento del Servicio, ya sea en un Hospital o Clínica.

Diseño:

- Consulta
- Secretaría
- Despacho
- Recepción
- Área de Procedimientos Endoscópicos
- Sala de Enfermería
- Sala de Docencia
- Sala de Descanso
- Área de Reprocesamiento y Almacenamiento del Instrumental

Las relaciones entre estas distintas áreas deben de permitir que el tránsito de las personas (p.ej. pacientes, médicos, enfermeros, residentes y auxiliares) se realice de forma cómoda y eficaz sin entorpecerse unas a otras.



Bibliografía:

1. Peter B. Cotton M.D. La Unidad de Endoscopia Cap. 3 pág. 21-29. Tratamiento Práctico de Endoscopia Digestiva. 1992
2. J.L. Vázquez Iglesias. La Unidad de Endoscopia Cap. 2 pág. 11-25. Endoscopia Digestiva Diagnóstica y Terapéutica 2008

FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE ENDOSCOPIA

Autor: Marta Inés Arévalo Maturana

Cuando ingresamos a la Unidad de Endoscopia debemos revisar todo y verificar que este en condiciones para su uso; daremos algunos ejemplos.

1. Torre
2. Endoscopio
3. Bisturí Electrónico
4. Aspiración
5. Oxígeno

Torre: verificar que todo funcione de forma adecuada y si la fuente de luz tiene lámpara de xenón, no encenderla hasta que esté todo preparado para el procedimiento. Debemos acordarnos que su vida útil se cuenta en horas y el tiempo que se tiene encendida sin usar se pierde.

Endoscopio: cuando conectamos el Endoscopio debemos verificar que lave e insufla de forma adecuada; si esto no sucede debemos verificar que el frasco del agua esté bien tapado y bien conectado al endoscopio. Verificar que la lente esté limpia garantizando una buena visión; si la lente está sucia con sarro podemos limpiarla con una goma para borrar lápiz, de las blancas; se pasa con cuidado sobre la lente.

Para evitar que el Endoscopio se tape, inmediatamente después del procedimiento se debe mantener presionada durante 20 segundos la válvula de aire / agua asegurándose que lave e insufla de forma adecuada, si esto no sucede y el endoscopio está un poco tapado lo que se puede hacer es: colocar agua oxigenada en el frasco lavador y colocar la válvula de aire / agua y dejar el endoscopio un par de horas para que el agua oxigenada ablande o destruya el material orgánico que tapa el canal; luego se procede a repetir el procedimiento de presionar la válvula de aire / agua. Si el taponamiento es reciente, se destapará y si es de mucho tiempo, será difícil que se destape (el alcohólico que se usa para la desinfección es un fijador del material orgánico); el Endoscopio debe ser llevado al servicio técnico para ser destapado.

Bisturí electrónico: se debe verificar que todas las conexiones estén bien, la Placa-paciente se recomienda que esté lo más cerca posible, de la lesión que se quiere tratar; el Cable conector debe estar conectado al Bisturí Electrónico, no al elemento que se usará (asa, pinza, cuchillo, papilótomo etc.) para evitar que el operador por error pise el pedal y se produzca una complicación (quemadura del Endoscopio o en el Paciente). Una vez que el operador está ubicado en la lesión a tratar, recién se conecta el Cable conector.

Aspiración: asegurarse que aspire en forma adecuada; si esto no sucede, revisar las conexiones y si hay aspiración central, se debe limpiar el frasco del manómetro. Éste tiene una válvula de cierre para que el contenido que se aspira no se introduzca en el manómetro y se tape, provocando que la aspiración sea insuficiente.

Bibliografía:

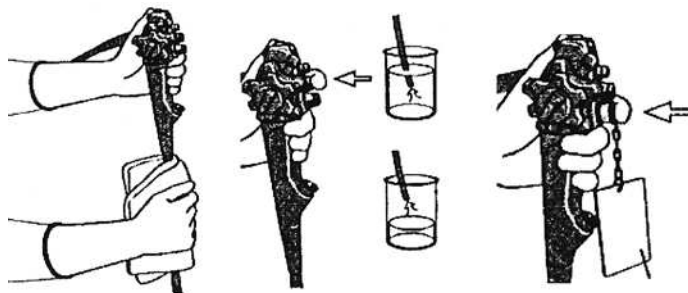
Manual de Olympus / Manual del usuario. WEM

REPROCESAMIENTO Y DESINFECCIÓN DE ENDOSCOPIOS

Autor: Marta Inés Arévalo Maturana

Prelavado

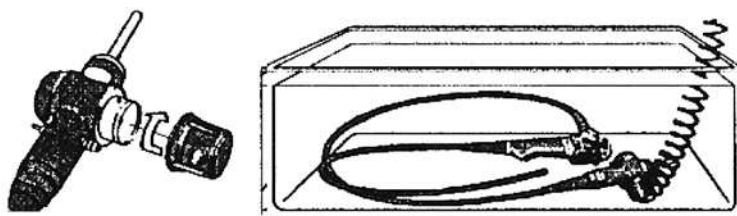
Inmediatamente después del procedimiento el endoscopio se limpiará por fuera con una gasa húmeda, luego se presionará la válvula de aire/agua por 20 segundos, constatando que el endoscopio insufla y lave en forma adecuada, luego se aspira detergente enzimático (diluido según fabricante). Se traslada en un contenedor al sector de reprocesamiento.



Control de Impermeabilidad

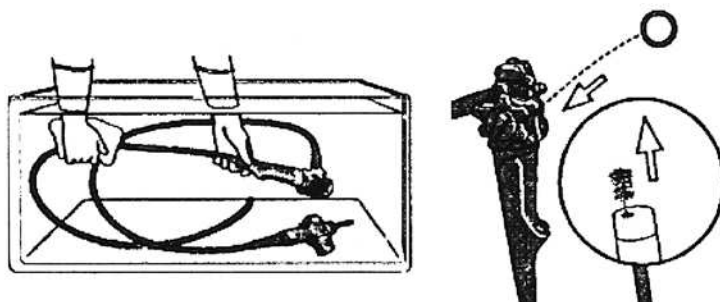
Se coloca el tapón de seguridad para que no le ingrese agua a la parte interna del endoscopio, luego se pone el dispositivo fuera del agua para realizar la prueba de impermeabilidad. Se sumerge el endoscopio completamente en el agua y se enciende el probador de fuga (la función es mandar aire en forma continua por la parte interna del endoscopio y detectar si tiene alguna pérdida), si la prueba es negativa se procede a desconectar el dispositivo fuera del agua y se traslada el endoscopio al contenedor con detergente enzimático.

Prueba de impermeabilidad positiva: el endoscopio debe ser retirado de su uso inmediatamente y llevado al servicio técnico.



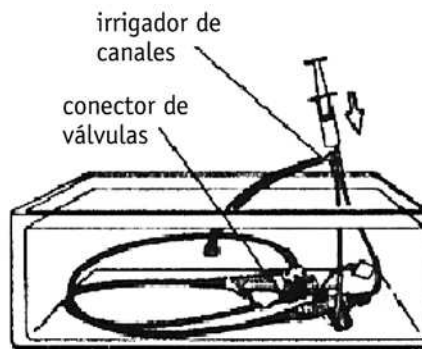
Lavado

Se sumerge el endoscopio en detergente enzimático, retirando todas las partes removibles del mismo y se procede a cepillar todos los canales, las veces que sea necesario, hasta que salga limpio. Luego se coloca el irrigador de canales y se pasa el detergente enzimático por los mismos; se cepillan los mandos y la lente. Por toda la parte externa se limpia con una esponja sin demasiada fuerza; se lavan las piezas que se retiraron del endoscopio.



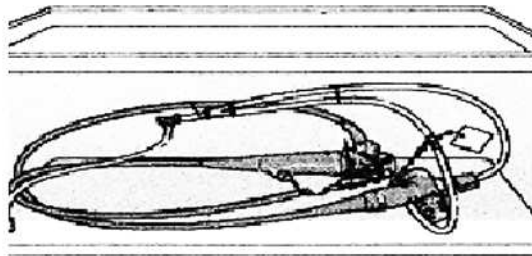
Enjuague

Después del lavado el endoscopio se debe enjuagar muy bien y secar, para luego ser trasladado al contenedor con el desinfectante de alto nivel.



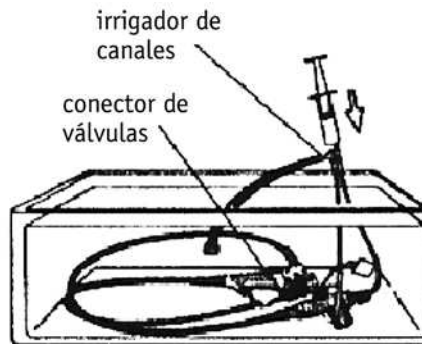
Desinfección de alto nivel

Se sumerge el endoscopio con el irrigador de canales y se pasa por los mismos el desinfectante y se deja sumergido el tiempo que indique el desinfectante que esté usando. Luego del tiempo de inmersión se retira de los canales el desinfectante y se traslada el endoscopio para su enjuague.



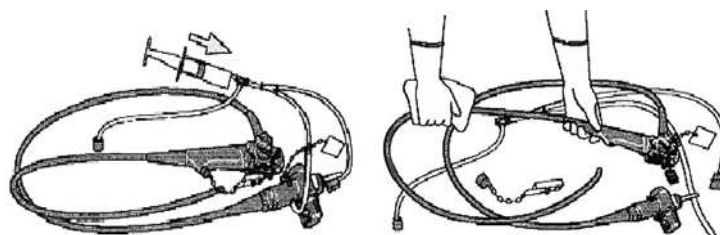
Enjuague

Se coloca el endoscopio en un contenedor con agua o una pileta limpia para ser enjuagado con abundante agua; se retira el irrigador de canales y se procede al secado (se puede usar nuevamente o almacenar).



Secado y almacenamiento

El secado se puede realizar con aire comprimido medicinal para los canales y los mandos, sin excesiva fuerza. Por fuera se usan compresas o toallas de papel desechables para su secado (se puede usar alcohol al 70% por los canales, si no se tuviese aire comprimido – no por fuera); luego se almacena en el armario adecuado para endoscopios.



Bibliografía:

1. J.L. Vázquez Iglesias Reciclado instrumental en endoscopia digestiva Cap.3 pag.25-35. Endoscopia Digestiva Diagnostica y Terapéutica. 2008
2. U. Beilenhoff, C.S. Neumann, J.F. Rey, H. Blering, R. Blum, M. Cimbrow. ESGE-ESGENA guideline: Cleaning and disinfection in gastrointestinal endoscopy. pag 993-965. Año 2008
3. Endoscope Disinfection Guide. Fotos OLYMPUS. 2003
4. Endoscope Cleaning Guide. Fotos OLYMPUS 2003

LANZOPRAL[®] MD
LANSOPRAZOL 15 mg

LANZOPRAL[®]
LANSOPRAZOL 30 mg

