



Sociedad Chilena  
de Gastroenterología

# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

## 2013

Editores:

Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone

Dr. Zoltán Berger Fleiszig

Dr. Samuel Sabah Telias

Dr. Hugo Silva Calcagni









Sociedad Chilena de Gastroenterología

---

# *Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas*

## **Editores:**

Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone

Dr. Zoltán Berger Fleiszig

Dr. Samuel Sabah Telias

Dr. Hugo Silva Calcagni

2013

Registro de propiedad intelectual: 233.639  
ISBN: 978-956-7936-20-5

Sociedad Chilena de Gastroenterología  
El Trovador 4280 Oficina 909, Las Condes.  
Teléfono: (56 2) 23425004  
Fax: (56 2) 23425005  
E-mail: schgastr@netline.cl  
Página web: www.socgastro.cl

**Producción:**

**EDITORIAL **  
María Cristina Illanes  
2212 6384 - (09) 225 1534

Número de ejemplares: 3.000

IMPRESO EN SANTIAGO DE CHILE

Octubre 2013

Derechos Reservados/Prohibida su reproducción

## DIRECTORIOS

### SOCIEDAD CHILENA DE GASTROENTEROLOGÍA

|                           |                               |                        |
|---------------------------|-------------------------------|------------------------|
| <b>Presidente</b>         | : Rodrigo Zapata Larraín      |                        |
| <b>Vicepresidente</b>     | : Marco Arrese Jiménez        |                        |
| <b>Past-Presidente</b>    | : Ricardo Santander Duch      |                        |
| <b>Secretaria General</b> | : Solange Agar Farné          |                        |
| <b>Tesorero</b>           | : Edmundo Aravena Torres      |                        |
| <b>Directores</b>         | : Francisco Alliende González | Javier Brahm Barril    |
|                           | Jorge Contreras Basulto       | Pablo Cortés González  |
|                           | Claudia Defilippi Guerra      | Abdón Guerra Farías    |
|                           | María Isabel Jirón Vargas     | Leyla Nazal Ortiz      |
|                           | Jaime Pinto Devia             | Arnoldo Riquelme Pérez |
|                           | Juan Carlos Weitz Vattuone    |                        |

### ASOCIACIÓN CHILENA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

|                        |                              |                          |
|------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>Presidente</b>      | : Pablo Cortés González      |                          |
| <b>Vicepresidente</b>  | : María Ester Bufadel Godoy  |                          |
| <b>Past-Presidente</b> | : Raúl Araya Jofré           |                          |
| <b>Directores</b>      | : Germán Errázuriz Fernández | René Estay Gutiérrez     |
|                        | Jaquelina Gobelet Ranzato    | Robinson González Donoso |
|                        | Eduardo Maiza Rodríguez      | Roberto Nazal Sabaj      |
|                        | Sergio Rubel Cohen           | Fredy Squella Boerr      |

### ASOCIACIÓN CHILENA DE HEPATOLOGÍA

|                        |                             |                         |
|------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| <b>Presidente</b>      | : Jorge Contreras Basulto   |                         |
| <b>Vicepresidente</b>  | : Francisco Fuster Saldías  |                         |
| <b>Past-Presidente</b> | : Alejandro Soza Ried       |                         |
| <b>Directores</b>      | : Juan Pablo Arancibia Poch | Carlos Benítez Gajardo  |
|                        | Gustavo Bresky Ruiz         | Fernando Gómez Letelier |
|                        | Leyla Nazal Ortiz           | Loreto Ovalle Andrade   |
|                        | Rosa María Pérez Ayuso      |                         |



---

## ÍNDICE

---

|  |     |
|--|-----|
| Nómina de autores _____  | 11  |
| Prólogo  |     |
| <i>Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone</i> _____                          | 17  |
| Dolor abdominal.   |     |
| <i>Dr. Carlos Defilippi Caffri</i> _____                             | 21  |
| Diarrea aguda.   |     |
| <i>Dr. Raúl Acuña Meza</i> _____                                     | 27  |
| Diarrea crónica.   |     |
| <i>Dr. Raúl Araya Jofré</i> _____                                    | 33  |
| Hemorragia digestiva alta.   |     |
| <i>Drs. Ling Vargas Tank y Loreto Ovalle Andrade</i> _____           | 43  |
| Hemorragia digestiva baja.   |     |
| <i>Drs. Roque Sáenz Fuenzalida y Rodney Stock Lillo</i> _____        | 51  |
| Embarazo y aparato digestivo.  |     |
| <i>Drs. Jaime Lubascher Correa y Humberto Reyes Budelovsky</i> _____ | 63  |
| Inmunocompromiso y aparato digestivo.                                |     |
| <i>Drs. Ricardo Estela Petit y Rodrigo Ponce De Luca</i> _____       | 79  |
| Enfermedad por reflujo gastroesofágico.                              |     |
| <i>Dra. María Teresa Vergara Albarracín</i> _____                    | 93  |
| Trastornos motores del esófago.                                      |     |
| <i>Dra. Claudia Defilippi Guerra</i> _____                           | 103 |
| Cáncer de esófago.   |     |
| <i>Dr. René Estay Gutiérrez</i> _____                                | 111 |
| Infección por <i>Helicobacter pylori</i> .                           |     |
| <i>Dr. Antonio Rollán Rodríguez</i> _____                            | 123 |
| Úlcera péptica.  |     |
| <i>Drs. Alberto Espino Espino y Arnoldo Riquelme Pérez</i> _____     | 137 |
| Cáncer gástrico.   |     |
| <i>Drs. Fernando Fluxá García y Carlos Benavides Castillo</i> _____  | 147 |

|  |     |
|--|-----|
| Linfoma MALT gástrico y otros linfomas gastrointestinales.<br><i>Dr. Rodrigo Quera Pino</i>              | 161 |
| Tumores del estroma gastrointestinal.<br><i>Drs. Cristián Muñoz Troncoso y María Ester Bufadel Godoy</i> | 169 |
| Carcinoides gastrointestinales.<br><i>Dr. Román Cabezón Gil</i>  | 175 |
| Alergia alimentaria.<br><i>Dr. Germán Errázuriz Fernández</i>  | 181 |
| Enfermedad celíaca.<br><i>Drs. Sylvia Alegría Quevedo y Juan Carlos Weitz Vattuone</i>                   | 193 |
| Parasitosis intestinales.<br><i>Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone</i>                                       | 203 |
| Síndrome de intestino irritable.<br><i>Dra. Ana María Madrid Silva</i>                                   | 209 |
| Diarrea asociada a antibióticos.<br><i>Dr. Sergio Carvajal Cabrera</i>                                   | 217 |
| Constipación.<br><i>Dr. Samuel Sabah Telias</i>  | 223 |
| Isquemia mesentérica.<br><i>Dr. Alex Navarro Reveco</i>  | 233 |
| Enfermedad inflamatoria intestinal.<br><i>Drs. Manuel Álvarez Lobos y Patricio Ibáñez Lazo</i>           | 241 |
| Pólipos colónicos: una forma particular de lesiones elevadas.<br><i>Dr. Eduardo Maiza Rodríguez</i>      | 251 |
| Cáncer de colon y recto.<br><i>Drs. Christian Jensen Benítez y Pablo Cortés González</i>                 | 261 |
| Diverticulosis y diverticulitis.<br><i>Dra. María Paula Vial Cerda</i>                                   | 271 |
| Cirugía bariátrica.<br><i>Dr. Fernando Maluenda Gatica</i>   | 279 |

---

|   |     |
|---|-----|
| Colestasis.<br><i>Drs. Juan Pablo Arab Verdugo y Marco Arrese Jiménez</i>                           | 291 |
| Virus de la hepatitis.<br><i>Dr. Humberto Ibarra Vargas</i>   | 299 |
| Hepatitis aguda.<br><i>Dra. Leyla M. Nazal Ortiz</i>  | 307 |
| Hepatitis crónica.<br><i>Dr. Javier Brahm Barril</i>  | 315 |
| Enfermedad por hígado graso no alcohólico.<br><i>Dr. Jaime Poniachik Teller</i>                     | 321 |
| Aumento asintomático de transaminasas.<br><i>Dr. Hugo Silva Calcagni</i>                            | 327 |
| Complicaciones de la cirrosis hepática.<br><i>Dra. Rosa María Pérez Ayuso</i>                       | 333 |
| Hígado y drogas.<br><i>Dr. Fernando Gómez Letelier</i>  | 349 |
| Enfermedades metabólicas del hígado.<br><i>Dr. Rodrigo Zapata Larraín</i>                           | 355 |
| Falla hepática aguda.<br><i>Drs. Blanca Norero Muñoz y Alejandro Soza Ried</i>                      | 377 |
| Lesiones hepáticas benignas.<br><i>Dr. Francisco Fuster Saldías</i>                                 | 391 |
| Tumores primarios malignos de hígado.<br><i>Drs. Jorge Contreras Basulto y Edgar Sanhueza Bravo</i> | 397 |
| Indicaciones de trasplante hepático.<br><i>Drs. Lorena Castro Solari y Roberto Segovia Melero</i>   | 407 |
| Litiasis biliar.<br><i>Dr. Juan F. Miquel Poblete</i>   | 417 |
| Enfermedades no litiásicas de la vía biliar.<br><i>Dra. María de los Ángeles Gatica Ureta</i>       | 427 |

|   |     |
|---|-----|
| Cáncer de la vesícula biliar.<br><i>Dr. Xabier de Aretxabala Urquiza</i> _____  | 431 |
| Pancreatitis aguda.<br><i>Drs. Ricardo Latorre Martin y Carla Mancilla Asencio</i> _____                                    | 437 |
| Pancreatitis crónica.<br><i>Dr. Zoltán Berger Fleiszig</i> _____  | 443 |
| Neoplasias quísticas de páncreas.<br><i>Dr. Guillermo Watkins Sepúlveda</i> _____   | 451 |
| Cáncer de páncreas.<br><i>Drs. Ricardo Rossi Fernández y Rodrigo Valderrama Labarca</i> _____                               | 459 |
| Tabla de prevención de hepatitis virales.<br><i>Dra. Karen Hola Chamy</i> _____   | 469 |
| Profilaxis de endocarditis bacteriana (EB) en procedimientos endoscópicos digestivos.<br><i>Dra. Karen Hola Chamy</i> _____ | 475 |
| Procedimientos endoscópicos digestivos en el embarazo.<br><i>Dra. Karen Hola Chamy</i> _____                                | 477 |
| Terapia anticoagulante y antiplaquetaria en procedimientos endoscópicos.<br><i>Dra. Karen Hola Chamy</i> _____              | 483 |
| Scores y clasificaciones en gastroenterología.<br><i>Drs. Pamela Yaquich Saud y Pablo Muñoz Dimitrov</i> _____              | 489 |

---

## NÓMINA DE AUTORES

---

**Dr. Raúl Acuña Meza**

Gastroenterología Clínica Las Condes.

**Dra. Sylvia Alegría Quevedo**

Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.  
Clínica Las Condes.

**Dr. Manuel Álvarez Lobos**

Unidad de Enfermedades Inflamatorias Intestinales.  
Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.  
ACTECCU (Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa).

**Dr. Juan Pablo Arab Verdugo**

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

**Dr. Raúl Araya Jofré**

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital Militar de Santiago, Chile.

**Dr. Marco Arrese Jiménez**

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

**Dr. Carlos Benavides Castillo**

Hospital San Borja Arriarán.  
Departamento de Cirugía Centro. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

**Dr. Zoltán Berger Fleiszig**

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

**Dr. Javier Brahm Barril**

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

**Dra. María Ester Bufadel Godoy**

Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Servicio de Gastroenterología Clínica Avansalud.  
Unidad de Gastroenterología Integramédica.

**Dr. Román Cabezón Gil**

Clínica Santa María.  
Integramédica Alto Las Condes.

**Dr. Sergio Carvajal Cabrera**

Clínica Santa María.

**Dra. Lorena Castro Solari**

Hospital San Borja Arriarán.

**Dr. Jorge Contreras Basulto**

Hospital Padre Hurtado

Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

**Dr. Pablo Cortés González**

Unidad de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna

Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo.

**Dr. Xabier de Aretxabala Urquiza**

Departamento Cirugía, Hospital de la Fuerza Aérea de Chile.

Departamento Cirugía, Clínica Alemana de Santiago.

**Dr. Carlos Defilippi Caffri**

Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

**Dra. Claudia Defilippi Guerra**

Sección de Gastroenterología - Hospital Clínico Universidad de Chile.

Sección de Gastroenterología - Clínica Las Condes.

**Dr. Germán Errázuriz Fernández**

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

**Dr. Alberto Espino Espino**

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Dr. René Estay Gutiérrez**

Clínica Santa María. Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.

**Dr. Ricardo Estela Petit**

Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas.

Hospital Clínico San Borja-Arriarán.

Facultad de Medicina. Campus Centro. Universidad de Chile.

**Dr. Fernando Fluxá García**

Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

**Dr. Francisco Fuster Saldías**

Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

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

Hospital Padre Hurtado. Clínica Alemana.

**Dr. Fernando Gómez Letelier**

Hospital del Salvador. Clínica Indisa.

**Dra. Karen Hola Chamy**

Hospital Naval, Viña del Mar.  
CEDID Clínica Ciudad del Mar.

**Dr. Patricio Ibáñez Lazo**

Unidad de Enfermedades Inflamatorias Intestinales.  
Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.  
ACTECCU (Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa).

**Dr. Humberto Ibarra Vargas**

Universidad Austral de Chile.

**Dr. Christian Jensen Benítez**

Unidad de Coloproctología, Clínica Alemana de Santiago.  
Universidad del Desarrollo.

**Dr. Ricardo Latorre Martín**

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

**Dr. Jaime Lubascher Correa**

Departamento de Gastroenterología,  
Clínica Las Condes.

**Dra. Ana María Madrid Silva**

Sección de Gastroenterología,  
Hospital Clínico Universidad de Chile.

**Dr. Eduardo Maiza Rodríguez**

Enfermedades digestivas y Unidad de Endoscopia, Clínica Las Lilas.  
Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.

**Dr. Fernando Maluenda Gatica**

Departamento de Cirugía Adultos. Clínica Las Condes.  
Departamento de Cirugía. Hospital Clínico Universidad de Chile.

**Dra. Carla Mancilla Ascencio**

Unidad de Pacientes Críticos. Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Gastroenterología. Clínica Las Lilas.

**Dr. Juan F. Miquel Poblete**

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

**Dr. Pablo Muñoz Dimitrov**

Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Clínica Las Condes.

**Dr. Cristián Muñoz Troncoso**

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

**Dr. Alex Navarro Reveco**

Clínica Alemana Santiago.

**Dra. Leyla M. Nazal Ortiz**

Hospital de la Fuerza Aérea de Chile.  
Integramédica.

**Dra. Blanca Norero Muñoz**

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

**Dra. Loreto Ovalle Andrade**

Clínica Indisa.

**Dra. Rosa María Pérez Ayuso**

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

**Dr. Rodrigo Ponce De Luca**

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

**Dr. Jaime Poniachik Teller**

Gastroenterología, Hospital José Joaquín Aguirre.

**Dr. Rodrigo Quera Pino**

Servicio de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

**Dr. Humberto Reyes Budelovsky**

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

**Dr. Arnoldo Riquelme Pérez**

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Dr. Antonio Rollán Rodríguez**

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

**Dr. Ricardo Rossi Fernández**

Departamento de Cirugía, Clínica Alemana.

**Dr. Samuel Sabah Telias**

Servicio de Gastroenterología, Hospital FACH.  
Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

**Dr. Roque Sáenz Fuenzalida**

The Latin-American Gastrointestinal Endoscopy Training Center.  
Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

**Dr. Edgar Sanhueza Bravo**

Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

**Dr. Roberto Segovia Melero**

Hospital San Borja Arriarán.

**Dr. Hugo Silva Calcagni**

Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.

**Dr. Alejandro Soza Ried**

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

**Dr. Rodney Stock Lillo**

The Latin-American Gastrointestinal Endoscopy Training Center.  
Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

**Dr. Rodrigo Valderrama Labarca**

Unidad de Gastroenterología. Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo.

**Dr. Ling Vargas Tank**

Hospital San Juan de Dios.  
Universidad de Chile.  
Clínica Alemana.

**Dra. María Teresa Vergara Albarracín**

Servicio de Medicina Interna. Departamento de Gastroenterología.  
Hospital Naval Almirante Nef. Viña del Mar.  
Centro Diagnóstico Digestivo (CEDID), Viña del Mar.

**Dra. María Paula Vial Cerda**

Departamento de Gastroenterología, Clínica Alemana de Santiago.

**Dr. Guillermo Watkins Sepúlveda**

Departamento de Cirugía. Hospital Clínico Universidad de Chile.

**Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone**

Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.  
Integramédica Barcelona.

**Dra. Pamela Yaquich Saud**

Hospital San Juan de Dios.  
Clínica Las Lilas.

**Dr. Rodrigo Zapata Larrain**

Gastroenterología, Hospital Salvador, Universidad de Chile, Sede Oriente.  
Unidad de Gastroenterología. Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo.

---

## PRÓLOGO

---

La Sociedad Chilena de Gastroenterología tiene dentro de sus objetivos estimular y contribuir con el desarrollo y enseñanza de la especialidad, así como mantener el perfeccionamiento continuo de sus socios. Para cumplir con estos propósitos, entre sus actividades, organiza congresos y cursos anuales, publica la revista Gastroenterología Latinoamericana y durante 13 años editó el libro de Normas de la especialidad.

En el año 2002, siguiendo estos objetivos, publicamos la primera edición de este Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas, que reemplazó las Normas antes mencionadas. Inicialmente pensado como texto de consulta para nuestros socios y becarios de la especialidad, fue transformándose paulatinamente además, en libro de apoyo para los cursos de Gastroenterología de pregrado de los estudiantes de Medicina de las distintas Facultades de Medicina del país.

En esta tercera edición 2013, hemos actualizado los capítulos desarrollados en las ediciones previas así como hemos aumentado su número, abarcando temas de actualidad y de prevalencia en aumento. Con ese propósito, solicitamos la colaboración a 66 distinguidos miembros de nuestra sociedad, a quienes agradecemos el haber dedicado parte de su tiempo a redactar los capítulos correspondientes.

Esta edición, cuya distribución se inicia en el XL Congreso Chileno de Gastroenterología está dedicada a nuestros socios y becarios, así como a los estudiantes de Medicina y becados de Medicina Interna de nuestro país.

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

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

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

# LÍNEA DE GASTROENTEROLOGÍA

## Ulcratex® HP

En la erradicación eficaz el Mejor esquema en sus manos

En enfermedad Ácido Péptica

**Ulcratex®**  
El Mejor

## LEROGIN®

Terapia combinada de primera elección en el SH

## SPASMODOX®

Antiespasmódico selectivo que controla los síntomas del S.I.I.

## BioGaia®

Probiótico clínicamente probado

## Valpin®

Antiespasmódico y antiemético  
de insuperable sabor



**Recalcine**  
International Recognition of Quality  
and Economic Pharmaceuticals



**Pharmaceuticals.**  
Bringing new science to life

# Zepeda

MÁS DE 30 AÑOS DE TRADICIÓN EN SERVICIO

[www.zepeda.cl](http://www.zepeda.cl)

alsa

ovesco

GIVEN<sup>®</sup>  
IMAGING

us endoscopy

DataSlide 3.0

MEDIVATORS<sup>®</sup>  
REPROCESSING SYSTEMS

EndoSt<sup>m</sup>

FUJIFILM

Zepeda

José Domingo Cañas 1580 - Ñuñoa - Santiago - Fono (56-2)23416606 E-Mail [info@zepeda.cl](mailto:info@zepeda.cl)

[www.zepeda.cl](http://www.zepeda.cl)

# Zomel®

Esomeprazol con calidad SAVAL



▶ Único con **35** Cápsulas  
Una semana más de tratamiento

**Toda hiper-acidez termina con Z**

Laboratorios Saval



LABORATORIOS  
**INVIMA**

Nueva Planta Saval

Tecnología de Punta  
Certificada según normas  
Internacionales

Material promocional exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.  
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl)  
y/o a través de su representante médico.

Laboratorios Saval

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

**LS**  
SAVAL

---

# DOLOR ABDOMINAL

---

*Dr. Carlos Defilippi Caffri*

El dolor es definido como una experiencia sensorial desagradable y establecer su origen, cuando se localiza a nivel del abdomen, puede significar grados variables de dificultad debido a la diversidad y características anatómicas de los órganos contenidos en esta cavidad.

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

La investigación anamnésica y el examen físico, siguen siendo las herramientas fundamentales en el diagnóstico del dolor abdominal y no pueden ser substituidas por exámenes de laboratorio o imágenes.

Suele manifestarse en tres formas: a) dolor visceral que es de carácter sordo; b) dolor parietal típicamente agudo y bien localizado, que resulta de la irritación directa del peritoneo parietal y c) dolor referido: que se origina a partir de estímulos nociceptivos originados en la cavidad abdominal y que se perciben a distancia.

En el diagnóstico y manejo del dolor abdominal suelen analizarse por separado el dolor agudo y crónico; arbitrariamente se ha utilizado para su diferenciación un intervalo de 12 semanas, siendo a veces difícil establecer un límite desde un punto de vista clínico.

## **Dolor abdominal agudo**

Suele ser motivo de consulta en servicios de urgencia y en ocasiones puede estar asociado a condiciones que ponen en peligro la vida.

El dolor agudo con frecuencia es percibido como intenso, la consulta a un servicio de urgencia, en nuestro medio, es una buena estimación de su intensidad.

Una anamnesis sistemática y cuidadosa junto con un examen físico detallado, son fundamentales para establecer una aproximación diagnóstica y de ser necesario, escoger aquellos exámenes de laboratorio e imágenes disponibles.

Algunos autores anglosajones recomiendan un método nemotécnico para completar la anamnesis del dolor abdominal-PQRST:

P – *Positional, palliating and provoking factors*

Q – *Quality*

R – *Regional, radiation, referral*

S – *Severity*

T – *Temporal factors (time and mode of onset, progression, previous episodes)*

Resulta difícil llevar la anamnesis en el orden descrito, sin embargo, pudiera ser de utilidad (al término de ésta) para determinar si se han considerado todos los aspectos.

La localización del dolor es un elemento importante para el diagnóstico. De acuerdo con su origen embriológico, el dolor puede originarse en los diferentes órganos del aparato digestivo de acuerdo al siguiente esquema:

**Órganos proximales al ángulo de Treitz**

Esófago distal  
 Estómago y duodeno proximal  
 Hígado vía biliar y bazo

} EPIGASTRIO

**Órganos entre el ángulo de Treitz y el ángulo hepático del colon**

Duodeno distal  
 Intestino delgado  
 Colon proximal

} REGIÓN PERIUMBILICAL

**Órganos distales al ángulo hepático del colon**

Colon distal  
 Recto

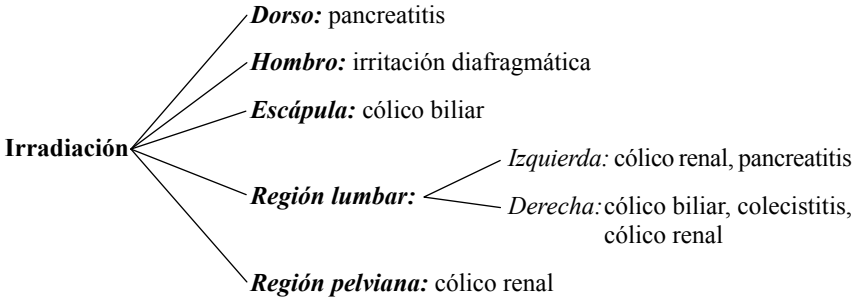
} HIPOGASTRIO

En el siguiente esquema se consigna la localización preferencial de las patologías más frecuentes causantes de dolor abdominal agudo:

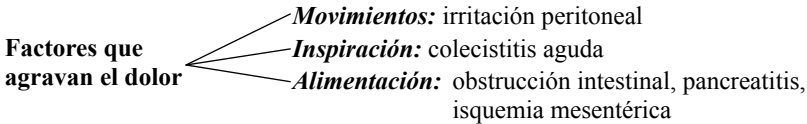
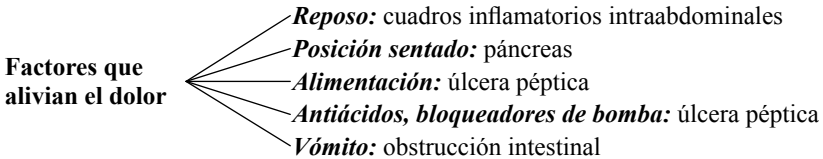
| Cuadrante superior derecho  | Epigastrio  | Cuadrante superior izquierdo  |
|---|---|---|
| Patología biliar, pancreática<br>Nefrolitiasis, pielonefritis<br>Neumonía, embolia pulmonar,<br>Neumotórax<br><i>Herpes zoster</i>  | Úlcera péptica-gastritis<br>Patología biliopancreática<br>Esofagitis<br>Infarto del miocardio<br>Pericarditis<br>Pancreatitis     | Úlcera péptica<br>Pancreatitis<br>Rotura-infarto esplénico<br>Nefrolitiasis, pielonefritis<br>Neumonía, absceso sub-frénico<br>Embolia pulmonar, neumotórax |
|   | <b>Reg. Periumbilical</b><br>Obstrucción intestinal<br>Apendicitis, gastroenteritis,<br>Aneurisma aorta abdominal<br>(complicado) |   |
| <b>Cuadrante inferior derecho</b><br>Apendicitis<br>Patología anexial<br>Nefrolitiasis<br>Diverticulitis derecha<br>Ileocolitis derecha<br>Hernia<br>Adenitis mesentérica | <b>Hipogastrio</b><br>Patología anexial<br>Proctocolitis<br>Diverticulitis<br>Cistitis, prostatitis                               | <b>Cuadrante inferior izquierdo</b><br>Diverticulitis<br>Patología anexial<br>Nefrolitiasis<br>Hernia<br>Apendagitis  |
| <b>Difuso</b><br>Gastroenteritis, obstrucción intestinal, peritonitis,<br>isquemia mesentérica, cetoacidosis diabética, porfiria, vasculitis.                             |   |   |

La irradiación del dolor puede ser un elemento útil para orientarse en el diagnóstico.

### Origen del dolor



Es importante analizar bajo que circunstancias el dolor se alivia o se intensifica.



Es importante investigar la presencia de síntomas asociados:

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

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

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

### Examen físico

Es importante efectuar un examen físico completo y en especial un cuidadoso examen del abdomen mediante inspección, palpación y auscultación. Debe completarse este examen con tacto rectal o vaginal, de acuerdo a las características del cuadro clínico. Una detallada evaluación de los diferentes signos descritos para el estudio de pacientes con dolor abdominal agudo se encuentra en Macaluso y cols.

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

Si bien no existe unanimidad, la mayoría de los estudios parecen indicar que la analgesia no altera el diagnóstico en estos pacientes.

El clínico deberá considerar algunas condiciones especiales en el diagnóstico y manejo del dolor abdominal agudo, entre otras, la edad avanzada debido a varios factores, entre ellos, la dificultad para obtener una adecuada historia clínica, ausencia de una respuesta fisiológica (ej. fiebre, leucocitosis), uso frecuente de fármacos (AI-NEs) y presencia de manifestaciones clínicas atípicas. Otros pacientes que merecen un análisis especial son los portadores de inmunodeficiencia y los trasplantados. Finalmente, deberá tomarse en consideración la posibilidad de enfrentar una causa poco frecuente de dolor abdominal, como la migraña abdominal, la linfadenitis mesentérica, la apendicitis y patologías metabólicas o endocrinas.

### **Dolor abdominal crónico**

Es un motivo frecuente de consulta ambulatoria, tanto para el médico general como para el gastroenterólogo, siendo necesario diferenciar entre el dolor de carácter orgánico, de aquel de origen funcional. Un elemento a considerar es la duración del dolor, su inicio más reciente debe inclinarnos hacia la organicidad en comparación con el dolor funcional, en el cual el síntoma puede estar presente por años. Deben investigarse sistemáticamente síntomas sugerentes de organicidad como: rectorragia, baja de peso, anemia y cambios en el hábito intestinal. Las causas más comunes de dolor abdominal crónico, según su origen, se presentan en la siguiente Tabla:

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

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

El denominado síndrome de dolor abdominal funcional presenta algunas características distintivas: a) carácter continuo, b) ausencia de relación con eventos fisiológicos (alimentación, defecación, etc.), c) interferencia con actividades cotidianas, d) ausencia de sintomatología sugerente de los trastornos funcionales previamente mencionados. Su origen es complejo y se han descrito alteraciones de las aferencias viscerales, de la modulación descendente del dolor y cambios a nivel central relacionados con alteraciones de la esfera psicológica.

Algunas condiciones parecen situarse en la frontera entre el dolor funcional y orgánico, es el caso de la disfunción del esfínter de Oddi, la pancreatitis crónica y el síndrome de intestino asociado al uso de narcóticos, todos ellos de difícil manejo.

## Referencias

1. Macaluso C, McNamara R. Evaluation and management of acute abdominal pain in the emergency department. *Int J Gen Med* 2012; 5: 789-97.
2. Fields M, Dean A. Systemic causes of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 2011; 29: 195-210.
3. Yeh E, McNamara R. Abdominal pain. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 255-70.
4. Grover M. When is irritable bowel syndrome not irritable bowel syndrome? diagnosis and treatment of chronic functional abdominal pain. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 290-6.
5. Camilleri M. Management of patients with chronic abdominal pain in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 499-506.
6. Farmer A, Ferdinand E, Aziz Q. Opioids and the gastrointestinal tract - a case of narcotic bowel syndrome and literature review. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 94-8.



---

# DIARREA AGUDA

---

Dr. Raúl Acuña Meza

## Definición

Se define como un peso de la deposición mayor de 200 g en 24 horas. Esta definición es poco práctica y desde un punto de vista clínico puede establecerse como:

- a) Aumento del contenido líquido de la deposición y/o
- b) Aumento de la frecuencia (más de 3 veces al día).

Basada en la duración, se clasifica como diarrea aguda cuando dura menos de cuatro semanas. Una subcategoría es la diarrea persistente que va de 2 a 4 semanas.

Se debe poner especial atención en diferenciar otras condiciones como la incontinencia fecal, la pseudodiarrea producto de impacto fecal (enfermos postrados o portadores de enfermedad de Parkinson, diagnóstico que se certifica por el tacto rectal) o la hiperdefecación, aumento de la frecuencia defecatoria con deposiciones de consistencia normal como en el hipertiroidismo.

## Fisiopatología

Aproximadamente 10 litros de fluidos ingresan al tracto intestinal al día, constituidos por el agua ingerida, más la de los alimentos, además de las secreciones de las glándulas salivares, estómago, páncreas, biliar y duodeno. El intestino delgado es el mayor sitio de reabsorción, aproximadamente un 90%. La mayoría del 10% restante se absorbe en el colon y sólo 0,1 litros se elimina en la deposición. La diarrea ocurre cuando varios factores interfieren en este proceso normal, dando por resultado una disminución en la absorción o un aumento de la secreción de fluidos y electrolitos, o en un aumento de la motilidad intestinal.

Los mecanismos que a través de los diferentes agentes etiológicos producen desequilibrio de la fisiología son variados. En algunos casos (*V. cholerae* y *E. coli* enterotoxigénica), actúan a través de enterotoxinas que inducen secreción a nivel de intestino delgado, interactuando con adenilciclase, otras neuronas entéricas y células enterocromafines. En otros casos dañan la superficie de absorción de las microvelosidades produciendo malabsorción de disacáridos como ocurre con *Giardia lamblia*. Otro mecanismo es la invasión del epitelio intestinal produciendo reacción inflamatoria con daño tisular como ocurre en el caso de *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* y *Clostridium difficile*. La ingestión de toxinas preformadas, presentes en el alimento antes de ser ingerido, como las producidas por *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringes*, también alteran la fisiología. Otros ejemplos son la enterotoxina termoestable presente en el fitoplancton que sirve de nutriente a moluscos bivalvos en el fenómeno denominado marea roja. En el escombrotismo, la ingesta de atún o palometa, con cadena de frío insatisfactoria, produce en la carne de estos peces una sustancia histaminosímil que le da un sabor “metálico”. Pocos minutos

después de la ingesta produce cuadro de vasodilatación periférica, a veces apremio respiratorio y aumento del tránsito intestinal que se confunde con reacción alérgica. Después de la ingesta de mero, la keilorrea, similar a los efectos secundarios del uso del orlistat, produce una deposición líquida, amarillenta, de aspecto grasoso, a veces con escurrimiento que produce mucha alarma en el paciente. El mecanismo es por malabsorción de la grasa contenida en el pescado. Algunos productos utilizados en la industria alimentaria (sorbitol, lactulosa, hidróxido de magnesio) también, al igual que fármacos (colchicina, eritromicina, etc.) pueden causar diarrea. En síntesis, existen variadas alteraciones que pueden conducir a la aparición de este síndrome.

### Etiología

Las causas pueden ser agrupadas en los siguientes grupos:

- a) Infecciosas (virales, bacterianas, parasitarias)
- b) No infecciosas (intoxicaciones alimentarias, fármacos, keilorrea, escombrotosis, marea roja, etc.).

### Principales agentes etiológicos en diarrea aguda

| Bacterias                       | Virus      | Parásitos                      | Otros                             |
|---------------------------------|------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| <i>E. coli</i> enterotoxigénica | Rotavirus  | <i>Giardia lamblia</i>         | Enterotoxinas:                    |
| <i>Shigella</i>                 | Norovirus  | <i>E. histolytica</i>          | a) <i>Staphylococcus aureus</i>   |
| <i>Campylobacter</i>            | Adenovirus | <i>Cystoisospora belli</i>     | b) <i>Bacillus cereus</i>         |
| <i>Aeromonas</i>                | Sapovirus  | <i>Cyclospora cayetanensis</i> | c) <i>Clostridium perfringens</i> |
| <i>Vibrio parahemolyticus</i>   |            | <i>Cryptosporidium sp</i>      | Marea roja                        |
| <i>Salmonella</i>               |            |                                | Keilorrea (mero)                  |
| <i>Pleisomonas</i>              |            |                                | Escombrotosis (atún)              |
| <i>Clostridium difficile</i>    |            |                                | Fármacos (colchicina, etc.)       |
| <i>Listeria sp.</i>             |            |                                |                                   |

### Epidemiología

Los agentes involucrados que generalmente incluyen alimentos se detallan a continuación:

**Agua:** *V. cholerae*, Norovirus, *G. lamblia* y *Cryptosporidium sp.*

#### Alimentos

Pollo: *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*.

Vacuno (hamburguesas): *E. coli* enterotoxigénica.

Pescados y mariscos bivalvos: *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemolyticus*, *Salmonella*

Quesos: *Listeria sp.*

Huevos: *Salmonella sp.*

Crema y mayonesa: *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*.

**Transmisión persona a persona**

Casas de reposo: *Shigella*, *Campylobacter*, *C. difficile*, *G. lamblia*, *Cryptosporidium*, agentes virales

Hospitales, antibióticos: *Clostridium difficile* y quimioterapia.

Piscinas: *Giardia* y *Cryptosporidium* sp.

Viajes: Depende de epidemiología local.

**Anamnesis**

Una buena anamnesis puede poner en el camino correcto del diagnóstico diferencial. Preguntas relevantes son: contactos epidemiológicos, actividad laboral, en particular si se desempeña en labores en instituciones de salud, viajes recientes, hospitalizaciones recientes, ingesta de fármacos, particularmente antibióticos en las últimas 8 semanas. Otros aspectos importantes son forma de comienzo de la diarrea, tiempo de latencia entre la ingesta del alimento sospechoso y el comienzo de los síntomas (en intoxicaciones alimentarias puede ser de minutos a menos de 6 horas), tipo de alimentos consumidos (huevos crudos o mayonesas caseras, productos del mar crudos incluido sushi, hortalizas crudas, etc.) presencia o ausencia de fiebre (en intoxicaciones alimentarias generalmente ausente), dolor abdominal, vómitos profusos (más frecuentes en diarreas de etiología viral). Así también es relevante el aspecto y volumen de las deposiciones (acuosas, con sangre y/o mucosidades, grasa, lenteria, etc.), frecuencia, horario (diurna y nocturna), presencia o ausencia de compromiso del estado general, sed y/o oliguria, sensación de lipotimia, etc. En algunos casos son importantes los hábitos sexuales (conductas de riesgo), patologías concomitantes (diabetes, tratamientos inmunosupresores, pacientes trasplantados, portación de VIH, etc.).

En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes concurren en búsqueda de atención cuando la patología está en franca recuperación y una pequeña fracción requiere de tratamiento intrahospitalario.

**Examen físico**

Además del examen físico habitual, pulso, temperatura corporal, turgor de la piel, humedad de mucosas, en enfermos comprometidos incluir búsqueda de ortostatismo, signos de deshidratación importante u otros signos relevantes que deriven en la necesidad de hospitalización. Cuidadoso examen abdominal, presencia o ausencia de ruidos hidroaéreos, puntos sensibles, signo de rebote, distensión, visceromegalías o masas anormales.

**Laboratorio**

En la gran mayoría de los casos no es necesario recurrir al apoyo del laboratorio. Si la condición clínica lo aconseja como gran compromiso general, diarrea profusa con hipovolemia, fiebre mayor de 38,5°C, diarrea sanguinolenta, más de 6 deposiciones diarias por más de 48 horas, dolor abdominal severo, individuos mayores de 70 años, patología concomitante (diabetes, VIH/SIDA, pacientes oncológicos o inmunocomprometidos), es razonable el apoyo del laboratorio, además de los exámenes habituales

(hemograma y VHS, PCR, electrolitos plasmáticos, nitrógeno ureico, creatinina), y en casos seleccionados equilibrio ácido-básico.

| Examen de laboratorio                                  | Significado   |
|--|---|
| Leucocitos fecales, lactoferrina o calprotectina fecal | Indica inflamación de la mucosa. Investigar agentes enteroinvasores.  |
| Coprocultivo   | En disentería, inmunocomprometidos, trasplantados, diabéticos pacientes oncológicos, portadores de VIH, paciente hospitalizado por gravedad<br>Incluir además del corriente, cultivos especiales: <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i> , etc. |
| Parasitológico + Ziehl Neelsen                         | En ciertos casos de diarrea del viajero prolongada y en inmunocomprometidos   |
| Toxina A y B de <i>C. difficile</i>                    | Diarrea nosocomial, uso de antibióticos previos   |
| Antígenos en deposición                                | Rotavirus   |
| Colonoscopia y biopsia                                 | En casos particulares, portadores de enfermedades inflamatorias intestinales, sospecha de colitis pseudomembranosa, búsqueda de Citomegalovirus   |
| Estudios radiológicos                                  | Radiografía simple de abdomen o TAC (casos especiales)  |

En general no existen muchas dudas clínicas en relación a cuáles enfermos hospitalizar para manejo sintomático y estudio etiológico. Estos incluyen a personas incapaces de hidratarse por vía oral, hipotensión y signos de deshidratación grave, portadores de patologías crónicas, con uso de inmunosupresores, diabéticos averiados, pacientes oncológicos, portadores de VIH/SIDA.

## Tratamiento

En casos leves, que constituyen la mayoría de los casos se sugiere:

Reposo domiciliario, básicamente por razones de comodidad (acceso al baño).

Muchos pacientes deciden continuar con su trabajo habitual.

Rehidratación oral, sobre la base de soluciones orales (OMS), existen fórmulas comerciales.

Régimen sin lactosa, cafeína, vegetales ricos en fibras no solubles ni alcohol.

Uso racional de antiespasmódicos en caso de dolor abdominal y antipiréticos en caso de fiebre.

Agentes antidiarreicos como hidróxido de aluminio. Si se emplean, utilizar otros fármacos alejados de su administración para no inhibir absorción intestinal.

Agentes antiseoretos: En otros países está disponible subsalicilato de bismuto (Pepto Bismol). En nuestro medio se puede prescribir receta magistral. Cápsulas de 250 mg 2 cápsulas 3 veces al día. El racecadotril, inhibidor de encefalinas, disminuye la secreción intestinal. Se utiliza 100 mg 3 veces al día.

Loperamida. Aumenta la absorción de agua y electrolitos, disminuyendo la

motilidad y secreción intestinal. No utilizar ante la sospecha de diarrea causada por gérmenes enteroinvasores. No sobrepasar 16 mg en 24 horas.

Probióticos. *Saccharomyces boulardii* ha demostrado su utilidad en población pediátrica. Degrada la toxina A de *C. difficile*, estimula IgA secretora, reduce niveles de AMP cíclico inducidos por *V. cholerae* e interfiere con la adherencia de *E. histolytica*. Se utiliza 250 mg 2 veces al día por 3 días.

La gran mayoría de los casos se resuelven en forma espontánea en plazos de 48-72 horas y excepcionalmente pueden prolongarse hasta un total de 14 días.

En aquellos casos más graves que requieren hospitalización está indicada la hidratación parenteral, la corrección del equilibrio hidrosalino y ácido básico; se pueden emplear antiespasmódicos y antieméticos (ondasentron y similares) por vía intravenosa.

### Uso de agentes antimicrobianos

En casos especiales con alta evidencia clínica de gérmenes enteroinvasores, ancianos, inmunocomprometidos, evidencias de sepsis, portadores de prótesis (cardíacas, articulares), diabéticos, portadores de VIH/SIDA, pacientes con diarrea febril de más de 48 h y en espera de los resultados bacteriológicos.

### Terapia antimicrobiana oral, adultos, dosis

| Agente                       | Terapia  |
|------------------------------|--|
| <i>Shigella</i> sp.          | Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por 3 días                   |
| <i>Salmonella</i> sp.        | Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por 10 días                  |
| <i>Campylobacter</i> sp.     | Azitromicina 500 mg al día por 3 días                            |
| <i>Yersinia</i>              | Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por 3 días                   |
| <i>E. histolytica</i> *      | Metronidazol 1,5 a 2 g diarios, divididos en 3 dosis por 10 días |
| <i>V. cholerae</i>           | Ciprofloxacino 1 g por 1 vez                                     |
|                              | Vibramicina 300 mg por 1 vez                                     |
| <i>G. lamblia</i> *          | Metronidazol 250 mg 3 veces al día por 7 días                    |
| <i>Cyclospora</i> *          | Cotrimoxazol forte 2 comp al día por 7-10 días                   |
| <i>Cystoisospora belli</i> * | Cotrimoxazol forte 1 comp cada 12 h por 7 a 10 días              |

\*ver capítulo correspondiente.

### Situaciones especiales

**Diarrea del viajero.** Depende de la epidemiología local. En general responde a terapia sintomática. Se puede utilizar subsalicilato de bismuto, loperamida (evitarla en caso de sospecha de germen enteroinvasor). En Chile se utiliza en forma empírica Azitromicina 500 mg al día por 3 días; también se utiliza Ciprofloxacino.

**Diarrea asociada a antibióticos.** Ver capítulo especial.

**Diarrea en pacientes VIH/SIDA.** Estudio para investigar *Cryptosporidium* y microsporidios. Considerar además, gérmenes habituales e intolerancia a antirretrovirales. Ver capítulo correspondiente.

## Prevención

Nuestro país ha avanzado notablemente en el saneamiento ambiental, sin embargo persisten cuadros diarreicos en adultos, probablemente producto de la mala manipulación de alimentos, contaminación cruzada, deficiencias en cadenas de frío, etc.

Las normas de prevención son las de autocuidado: no consumir productos del mar crudos, leches no pasteurizadas, huevos crudos y sus derivados, vegetales crudos cuando la higiene no haya sido óptima.

Para prevenir la diarrea del viajero en inmunocomprometidos se ha sugerido profilaxis con ciprofloxacino 500 mg al día o rifaximina 200 mg 2 veces al día por hasta 2-3 semanas.

## Referencias

1. Kollaritsch H, Paulke-Korenik M, Wiedermann U. Traveler' diarrhea. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26: 691-706.
2. Schiller L, Sellin J. Diarrhea. En *Sleisenger y Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10 ed. Elsevier. 2010, pags 211-27.
3. Beaugerie L, Sokol H. Diarrhées infectieuses aiguës de l'adulte: épidémiologie et prise en charge. *Presse Med* 2013; 42: 52-9.
4. Corinaldesi R, Stanghellini V, Barbara G, et al. Clinical approach to diarrhea. *Intern Emerg Med* 2012; 7 Suppl 3: S255-62.
5. Glass R, Parashar U, Estes M. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1776-85.
6. Harris J, LaRocque R, Qadri F, et al. Cholera. *Lancet* 2012; 379: 2466-76.
7. McClarren RL, Lynch B, Nyayapati N. Acute infectious diarrhea. *Prim Care* 2011; 38: 539-64.

---

# DIARREA CRÓNICA

---

*Dr. Raúl Araya Jofré*

Esta entidad con prevalencia de 4-5%, en el mundo occidental y costos de USD 524 millón/año, es un gran desafío para el ejercicio médico clínico, no sólo por la necesidad de aclarar su causa sino en optimizar la habilidad clínica, la interpretación adecuada de los exámenes solicitados y un claro enfoque terapéutico. Estos conceptos generales nos obligan a tener una ordenada conducta de estudio y tratamiento. Se recomienda para tal efecto la estrategia de categorizar, solicitar luego test orientados de laboratorio y enfoque terapéutico. Lo anterior, permitiría encontrar una respuesta a un problema que el paciente arrastra por largo tiempo, con costos controlados y razonables.

Para tal efecto se sugiere una aproximación diagnóstica siguiendo cinco pasos prácticos:

- 1°. ¿Tiene diarrea realmente nuestro paciente?
- 2°. Descartar medicamentos como causa de diarrea.
- 3°. Diferenciar entre diarrea aguda y crónica.
- 4°. Categorizar la diarrea como inflamatoria, esteatorreica o acuosa.
- 5°. Considerar diarrea facticia.

## **Enfoque inicial**

### ***Objetivos***

En la entrevista del paciente y su familia, debemos abarcar lo multifactorial que es esta entidad, tratar de precisar si es facticia, funcional u orgánica y definir cuáles exámenes vamos a solicitar.

#### a) *Diarrea*

Si tiene mayor frecuencia (3 deposiciones o más al día), menor consistencia, mayor peso (> de 200 g/día). Plantear el diagnóstico diferencial con la incontinencia fecal, la pseudoobstrucción o impactación fecal con diarrea por rebalse.

#### b) *Temporalidad*

Será crónica si se prolonga por 30 días o más.

#### c) *Localización anatómica*

- Intestino delgado: son voluminosas (> 1 litro/día), con dolor periumbilical o en fosa ilíaca derecha, siendo poco frecuente la existencia de pus, sangre, pujo y tenesmo (síndrome rectal).
- Colon: son de poco volumen (< de 1 litro), se asocian a pujo, tenesmo, urgencia rectal, pus, sangre, dolor en hipogastrio o fosa ilíaca izquierda.

#### d) *Síntomas y signos de alarma que orientan a causa orgánica*

Dolor abdominal nocturno, baja de peso, fiebre, sangre y pus en deposiciones, aparición de masas abdominales, síndrome rectal.

- e) *Datos que sugieren origen funcional*  
Dolor abdominal diurno, alternancia de diarrea-constipación, buen estado general, sin baja de peso.
- f) *Ambiente epidemiológico y nivel socioeconómico (NSE)*  
Viajes a áreas de riesgo o endémicas, tipo de alimento ingerido.  
NSE Alto: intestino irritable, diarrea postcirugía, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome de malabsorción (SMA), tumoral, infecciones crónicas.  
NSE bajo: infecciones crónicas y síndrome de intestino irritable.
- g) *Alimentario*  
Relacionado con ingesta de lácteos, sorbitol, fructosa.  
Alergias alimentarias y eosinofilia gastrointestinal.
- h) *Uso de fármacos, drogas, tóxicos*  
Colchicina, antibióticos, antiácidos con Mg, misoprostol, colinérgicos, digital, AINEs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), hipolipemiantes, quimioterápicos, diuréticos, metformina, alcohol.  
En la actualidad, debe sospecharse como causa los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina), pues el 21% de ellos la presentan como reacción adversa, entre 1-2% se ha asociado con colitis microscópica.  
La metformina (biguanida), de uso frecuente en diabetes, resistencia insulínica y síndrome metabólico, produce diarrea entre 20-25% de los usuarios.  
Debemos considerar la relación temporal del inicio del medicamento y de la diarrea, para decidir conducta.
- i) *Antecedentes*  
Gastrectomía, resección intestinal, vagotomía, colecistectomía, resección pancreática, radioterapia.  
Familiares con neoplasias, EII, enfermedad celíaca, hepatopatías, etc.  
Ser portador de alguna enfermedad sistémica, pues existen causas extradigestivas de diarrea crónica como enfermedad pulmonar crónica, hipertiroidismo, diabetes mellitus, colagenopatías, vasculopatías, esclerodermia, inmunodeficiencias.
- j) *Promiscuidad*  
Hétero, bi u homosexualidad, sospecha de VIH/SIDA.
- k) *Edad*  
Adulto mayor: colitis microscópica, isquemia, neoplasia.  
Adulto joven: intestino irritable, EII.

## Examen físico

Examen físico completo con énfasis en lo siguiente:

- 1. *Piel y mucosas*  
Anemia, eritema (glucagonomas, mastocitosis), pigmentaciones (Whipple, Addison). Hiperqueratosis (déficit de vitamina A), dermatitis herpetiforme (E. celíaca).

Crisis de rubor facial (síndrome carcinoide, vipoma, feocromocitoma). Eritema nodoso, pioderma gangrenoso (EII). Glositis. Aftas orales, queilitis (SMA).

2. *Adenopatías*  
Enfermedad de Whipple, SIDA, linfomas.
3. *Palpación tiroidea*  
Bocio, nódulos, masas.
4. *Abdomen*  
Hepatomegalia, ascitis (enteropatía perdedora de proteínas), masa dolorosa en flanco o fosa ilíaca derecha (ileitis, infección por *Yersinia*, Crohn, tuberculosis, neoplasia).
5. *Exploración neurológica*  
Descartar neuropatía periférica. (diabetes, déficit de vitamina B12), demencia, (pelagra), temblor distal (hipertiroidismo), desorientación, nistagmo, oftalmoplejia (Whipple), disautonomía (diabetes).
6. *Extremidades*  
Artritis (EII, Whipple, derivaciones intestinales, infección por *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Brucella*, colitis colágena). Edemas (enteropatía perdedora de proteínas). Acropaquia (hepatopatía, EII).
7. *Cardiovascular*  
Soplos (síndrome carcinoide), taquicardia (hipertiroidismo).
8. *Inspección anorectal*  
Fístulas, úlceras (enfermedades de transmisión sexual); fisura (Crohn).  
Tacto rectal: incompetencia esfinteriana, impacto fecal (diarrea por rebalse).
9. *Signos vitales*  
Fiebre en EII, tuberculosis, linfomas, Whipple, hipertiroidismo, enteritis bacteriana.  
Hipotensión y disautonomía diabética o insuficiencia suprarrenal.

## Laboratorio

### Objetivo

Seguir un orden de menor a mayor complejidad. Esto es factible manejando un algoritmo y así poder categorizar en diarrea acuosa (secretora-osmótica), inflamatoria, esteatorreica y alteración de motilidad.

### General básico

#### Deposiciones

Leucocitos fecales: su positividad indica inflamación colónica y ésta puede ser o no infecciosa.

Parasitológico: positividad orienta a causa y tratamiento específico (ver capítulo).

Ziehl Neelsen: *Cystoisospora*, *Cryptosporidium* (sospechar inmunodepresión) y *Cyclospora* (diarrea viajero prolongada o crónica).

Grasa fecal: Sudan III, esteatocrito (> 14 g/24 h) sugiere SMA.

Toxina *Clostridium difficile* (Toxina A y B).

pH fecal: < 5-6 malabsorción de azúcares (fermentación), causa osmótica.

Anión GAP osmolar (osmolaridad y electrolitos fecales), lamentablemente poco disponibles (útil también en descartar diarrea facticia).

Tinciones especiales: microsporidios (inmunocompromiso).

Determinación de laxantes (estudio de diarrea facticia).

### *Hematológico*

Hemograma y PCR: Anemia, leucocitosis, VHS, hipereosinofilia.

Protrombina, TTPK: alteración de coagulación en SMA.

Perfil bioquímico, electrolitos plasmáticos, albuminemia, perfil tiroideo: orientado a estudio de enfermedad sistémica ya descrito.

Anticuerpos antiendomiso, antitransglutaminasa, ANCA (antineutrophil cytoplasmic antinucleares), anti VIH, marcadores tumorales.

Orina: determinación de niveles de laxantes urinarios (estudio de diarrea facticia).

## **Categorización**

### **Objetivo**

Es quizás uno de los ejercicios clínicos más interesantes y desafiantes, pues es la parte donde como resultado de la optimización clínica y de laboratorio, nos vemos en la necesidad de enfocar a nuestro paciente en alguno de estos cuadros sindrómicos. Ver tabla de causas de diarrea crónica.

1. Diarrea acuosa (secretora-osmótica).
2. Diarrea grasa o esteatorreica.
3. Diarrea inflamatoria.
4. Alteraciones de motilidad.

La diarrea crónica será:

**Acuosa:** Cuando nos encontremos con una:

A. *Diarrea osmótica:* Cede con el ayuno, alimento sospechoso (hidratos de carbono), volumen menor de 1 lt, sin productos patológicos, hipernatremia, pH fecal < 6, con brecha osmótica > 125.

B. *Diarrea secretora:* Persiste con ayuno, volumen mayor de 1 litro, sin productos patológicos, hipokalemia, alcalosis metabólica por pérdida de K y bicarbonato. pH > 6 (por pérdida de bicarbonato fecal), brecha osmótica < 50.

**Grasa:** Cuando la clínica y el laboratorio orientan a:

A. *Síndrome malabsortivo:* Deposiciones amarillentas, oleosas, olor rancio y flotan. Grasa fecal positiva, laboratorio carencial, compromiso del estado general.

B. *Maldigestión:* Insuficiencia pancreática o biliar.

Tabla. Causas de diarrea crónica

|   |
|---|
| <b>Diarrea osmótica</b>   |
| Laxantes osmóticos<br>Malabsorción de hidratos de carbono   |
| <b>Diarrea secretora</b>  |
| Toxinas bacterianas, malabsorción de ácidos biliares, EII, colitis microscópicas, vasculitis, fármacos y tóxicos. Alteraciones de la motilidad: postvagotomía, postsimpsectomía, neuropatía diabética autonómica, síndrome de intestino irritable (causa más frecuente)<br>Diarrea endocrina: hipertiroidismo, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, gastrinoma, vipoma, somatostatina, síndrome carcinoide, cáncer medular de tiroides, mastocitosis<br>Tumores: cáncer de colon, linfoma |
| <b>Diarrea inflamatoria</b>   |
| Infecciones: colitis pseudomembranosa, infecciones bacterianas invasivas (tuberculosis, yersiniosis, etc.), infecciones virales ulcerativas (Citomegalovirus, <i>Herpes</i> , etc.) e infecciones parasitarias invasivas<br>Colitis isquémicas, colitis por irradiación tumores: cáncer de colon, linfoma.  |
| <b>Esteatorrea</b>  |
| Malabsorción: enfermedades mucosas (celiaca, enfermedad de Whipple), síndrome de intestino corto, sobrecrecimiento bacteriano, isquemia mesentérica<br>Maldigestión: insuficiencia pancreática exocrina, concentración luminal inadecuada de ácidos biliares  |

**Inflamatoria**

- A. *Enfermedad inflamatoria intestinal.*
- B. *Enfermedad infecciosa.*
- C. *Colitis isquémica.*
- D. *Colitis actínica*
- E. *Neoplasia.*

**Alteraciones de la motilidad**

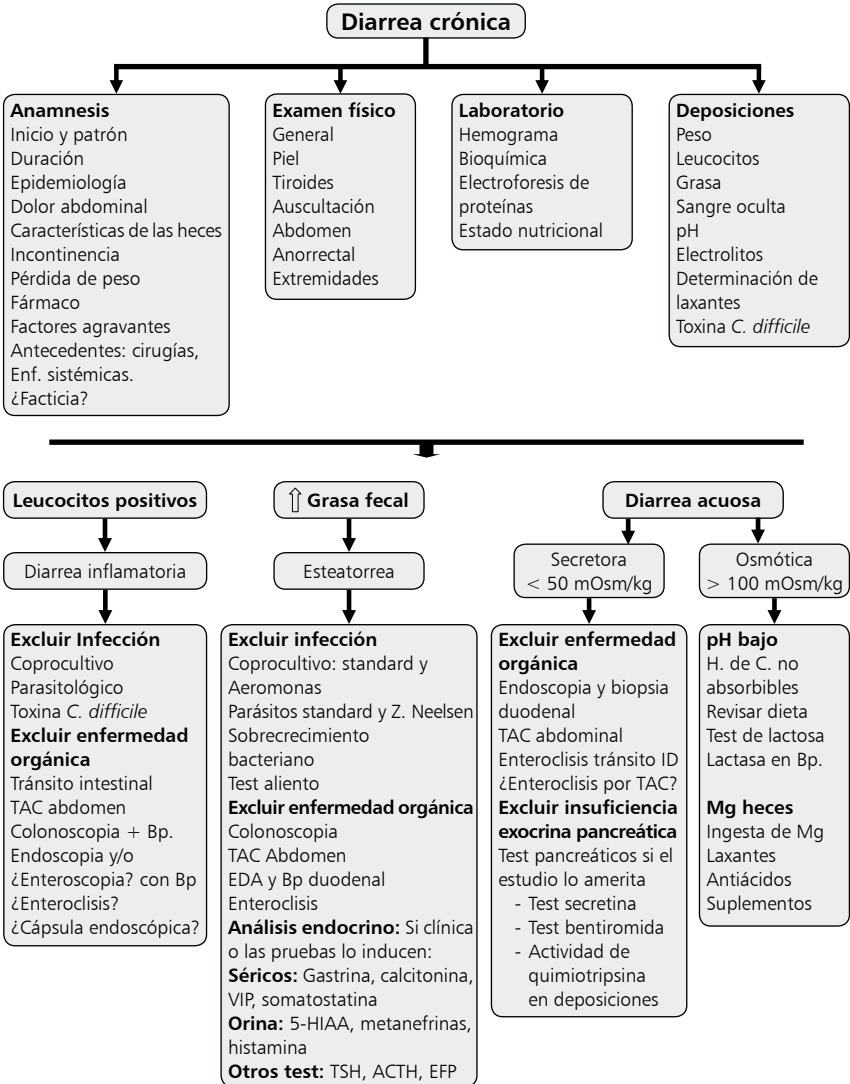
Son diagnóstico de exclusión, se asocian a enfermedades sistémicas (diabetes, hipo e hipertiroidismo), esclerodermia, postcirugía, sobrecrecimiento bacteriano (SIBO o SBI). En el SBI, la causa es multifactorial con alteración de la motilidad intestinal (en el número y duración de la fase III del complejo motor migratorio), daño epitelial con pérdida de actividad de disacaridasas, generando carbohidratos no absorbidos y diarrea osmótica. Pudiéndose sumar otros factores predisponentes como insuficiencia pancreática exocrina, aclorhidria y deficiencia inmune.

**Otros estudios**

Se incorporan al estudio según categorización (ver algoritmo).

**Imágenes**

Ecotomografía abdominal, radiografía simple de abdomen (Calcificaciones pancreáticas).



Enema baritada: fistulas.

Tomografía axial computada (TAC), enteroclisia por TAC, resonancia nuclear magnética (RNM), arteriografía. Según sospecha clínica y costo beneficio.

### **Endoscópicos**

*Colonoscopia:* Hallazgo o no de lesiones con toma de biopsias siempre es una de las herramientas más importantes (colitis microscópica, Whipple, amiloidosis, infecciones, neoplasias, isquemia, actínica, estenosis, etc.).

*Endoscopia alta:* Diagnóstico de lesiones y biopsias: duodenal en enfermedad celíaca, anemia, linfoma, Crohn, Whipple, linfangectasia, amiloidosis, mastocitosis, micóticas, eosinofilia, aspirado duodenal.

*Enteroscopia:* Estudio y biopsias en intestino delgado (ID).

*Cápsula endoscópica:* Sólo revisión y topografía sin biopsias en ID y colon.

### **Laboratorio más específico:** (ver algoritmo).

Test de aliento (lactosa, lactulosa), marcadores radiopacos para evaluar tránsito, manometría rectal, test pancreáticos, determinación de laxantes en deposiciones y orina (fenolftaleína, antraquinonas, bisacodyl, magnesio, fosfatos).

## **Tratamiento**

Podemos plantear tratamiento:

### 1. **Específico:** según etiología.

Cirugía en tumores de colon, ID o páncreas.

Antibióticos en la enfermedad de Whipple, SIBO o SBI.

Dieta sin gluten en celíacos.

5-ASA (salicilatos) y esteroides en EII.

Antiparasitarios.

### 2. **Sintomático:**

*Indicado:*

a. Cuando no hemos logrado llegar a una etiología a pesar de las exploraciones realizadas.

b. Cuando no existe tratamiento específico de la causa.

c. Pobre respuesta a pesar de tratamiento específico.

*Objetivo:*

a. Aumentar consistencia de deposiciones.

b. Disminuir frecuencia de deposiciones.

c. Aliviar síntomas asociados.

### **Opciones terapéuticas**

1. Sustancias absorbentes: salvado de trigo, mucílago, plántago, metilcelulosa, coloides hidrófilos que solidifican las heces.

2. Derivados opiáceos: loperamida, codeína, difenoxilato. Ej.: loperamida 2 mg c/4-8 h oral (no sobrepasar 16 mg/día).
3. Análogos de somatostatina: octeotride 50 umg c/12 h subcutánea y aumentar hasta control de síntomas (Existe octeotride liberación lenta sc). Carcinoide, vipoma, glucagonomas, gastrónomas, enteropatía por SIDA. Intestino corto.
4. Colestiramina: 4-12 g/día/oral. Síndrome postvagotomía, postcolecistectomía, resección íleon terminal.
5. Clonidina: 0,1-0,6 mg c/12 h/oral en diarrea del diabético.
6. Inhibidores bomba de protones en diarrea por Zollinger Ellison.
7. Indometacina: 25 mg c/12 h/oral: inhibidor de prostaglandinas. Útil en diarrea secundaria al carcinoma medular tiroideo y adenomas vellosos.
8. Antagonista H1-H2: mastocitosis sistémica: ranitidina 600 mg/día.
9. Enzimas pancreáticos de reemplazo (10.000-25.000 U/oral).
10. Racecadotril: inhibidor selectivo, reversible de la encefalinas, reduce la hipersecreción intestinal de agua y electrolitos, sin afectar la secreción basal. Existe mayor experiencia en diarrea aguda y debe evaluarse en diarrea crónica acuosa.
11. Probióticos y prebióticos: mayor experiencia en diarrea aguda. La evidencia apunta hacia el manejo de la diarrea crónica de origen infeccioso, EII, diarrea asociada a antibiótico e intestino irritable.

### ***Pautas claves***

- a. Descartar pseudodiarrea, incontinencia.
- b. Diferenciar funcional de orgánica.
- c. Máxima información con anamnesis y examen físico.
- d. Diferenciar si es de origen en intestino delgado o colon.
- e. Apoyarse en el laboratorio básico.
- f. Solicitar estudios endoscópicos altos y/o bajos con biopsias.
- g. Categorizar en diarrea: acuosa, inflamatoria y esteatorreica.
- h. Tratamiento sintomático si lo amerita según criterios y objetivos.
- i. Tratamientos específicos al conocer etiología.
- j. Seguimiento de evolución y descartar diarrea facticia.

### **Referencias**

1. Sweetser S. Evaluating the patient with diarrhea: A case-based approach. Mayo Clin Proc 2012; 87: 596-602.
2. Thomas P, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2nd edition. Gut 2003; 52 (Suppl 5): v1-15.
3. Schiller L. Definitions, pathophysiology, and evaluation of chronic diarrhea. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012; 26: 551-62.

4. Gil Borrás R, Vidal J, Talavera Encinas M, Bixquert Jiménez M. Diarrea crónica de causa infrecuente. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 110-3.
5. AGA Medical position statement: Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116: 1461-3.
6. Del Val A. Diarrea Crónica. En *Gastroenterología y Hepatología*. 3ª edición. Berenguer J. Ed. Harcourt SA., España 2002; págs. 242-6.
7. Kaiser L, Surawicz C. Infectious causes of chronic diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 563-71.
8. Shelton J, Santa Ana C, Thompson D, Emmett M, Fordtran J. Factitious diarrhea induced by stimulant laxatives: accuracy of diagnosis by a clinical reference laboratory using thin layer chromatography. *Clin Chem* 2007; 53: 85-90.
9. Li Z, Vaziri H. Treatment of chronic diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 677-87.
10. Abraham B, Sellin J. Drug-induced, factitious, & idiopathic diarrhea; *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 633-48.



---

# HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

---

*Drs. Ling Vargas Tank y Loreto Ovalle Andrade*

Se denomina hemorragia digestiva alta (HDA) al sangrado originado en el segmento comprendido entre el esófago y el duodeno (sobre el ángulo de Treitz). Es más frecuente en hombres que en mujeres. Su incidencia y gravedad se incrementan con la edad. Es una causa frecuente de consulta en servicios de urgencia.

La HDA se divide, según si se origina o no en vórices esófago gástricas (VEG). Esta diferenciación tiene importancia pronóstica y terapéutica. La HDA no varicosa se detiene en forma espontánea en 80% de los casos y su mortalidad fluctúa entre 1 y 14%, según las poblaciones estudiadas. La HDA varicosa, por otro lado, tiene una tendencia espontánea a persistir y recaer. Su mortalidad a un año se ha reducido a 30% en las dos últimas décadas.

La mayoría de las HDA tienen origen péptico: úlceras gástricas o duodenales (UGD), gastropatía erosiva o ulceraciones agudas de la mucosa gástrica, duodenitis erosiva y en ocasiones, esofagitis erosiva y/o ulceraciones de esófago. Según la población estudiada, 12 a 15% son producto de la ruptura de VEG y 8% proviene de desgarros de la unión esófago gástrica (Mallory Weiss). Son menos frecuentes los sangrados originados en tumores, aneurisma cirsoideo de Dieulafoy o ectasias vasculares. Hemobilia, hemosuccus pancreático y fistulas aorto-entéricas son etiologías muy raras.

## **Manifestaciones clínicas de la HDA**

La HDA se puede presentar como hematemesis, melena o hematoquezia y con compromiso variable de la hemodinamia, incluido el shock. La hematemesis es el único elemento clínico que caracteriza una hemorragia digestiva como alta. La extracción de material hemático por sonda naso-gástrica tiene un valor similar. La melena traduce con frecuencia una HDA, pero puede aparecer en sangrados de intestino delgado y de colon derecho. Una HDA severa puede expresarse también como una profusa hematoquezia asociada a un compromiso hemodinámico.

La historia debe incluir información de enfermedades asociadas, condición clínica previa al sangrado, hábito de ingesta de alcohol, uso de medicamentos, en especial antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y ácido acetil salicílico (AAS), compromiso del estado general o baja de peso previo, náuseas y esfuerzo para vomitar.

Se debe registrar pulso, presión arterial en decúbito y de pie y consignar la eventual presencia de ictericia, hepato-esplenomegalia, circulación colateral, ascitis y palma hepática. El tacto rectal debe hacerse de regla.

Se debe solicitar estudios hematológicos, de coagulación y de función renal. La función hepática debe ser evaluada cada vez que se sospeche una hepatopatía.

Los indicadores de mal pronóstico son: a) Mayor de 65 años; b) Magnitud importante de la hemorragia inicial, que se objetiva por presión sistólica menor de 100 mm de Hg; c) Taquicardia > 100 pulsaciones por min o presencia de shock; d) Evidencia de sangrado activo en box, que se puede plantear por la persistencia

del compromiso hemodinámico, hematemesis de sangre fresca o salida de sangre por la sonda naso-gástrica; e) Inicio intrahospitalario del sangrado; f) Recidiva del sangrado; g) Coexistencia de enfermedades importantes; h) Uso de antiagregantes plaquetarios; i) Sangrado originado en várices o en lesiones subcardiales o de cara posterior del bulbo.

### **Enfrentamiento inicial**

Los pacientes que se presentan con hemodinamia inestable deben ser reanimados en la admisión para ser luego derivados a una unidad intensiva.

Es prioritario instalar vías venosas gruesas periféricas y suplementar oxígeno. El aporte de volumen debe iniciarse con cristaloides. Una vez restablecido el volumen circulante se puede administrar glóbulos rojos. Se sugiere indicarlos cuando la hemoglobina baje de 7 g/dl, salvo que se objetive comorbilidades o alto riesgo de persistencia del sangrado. En ocasiones se deberá administrar plaquetas o plasma fresco.

Los pacientes estables de más de 60 años y los portadores de enfermedades crónicas asociadas deben ser ingresados en unidades de tipo intermedio.

Dependiendo de los hallazgos endoscópicos, los pacientes jóvenes, estables, sin patología agregada, y sin evidencia clínica de sangrado activo, se pueden manejar en forma ambulatoria.

### **Uso de medicamentos en la espera de la endoscopia**

#### ***Inhibidores de la bomba de protones***

Su administración endovenosa permite reducir la recidiva hemorrágica en pacientes que sangran por úlcera péptica. Se sugiere infundir 80 mg de omeprazol ev en un bolo y continuar con una infusión de 8 mg/h, si se cuenta con este medicamento para infusión continua, o en dosis de 40 mg ev cada 12 u 8 h. A las 48 h de estabilizado el sangrado se puede cambiar a un inhibidor oral de la bomba de protones.

#### ***Terlipresina***

Se puede utilizar (existen diversos protocolos) en dosis de 0,5 a 2 mg ev cada 6 h cuando se sospecha que una HDA se origina en VEG. Su administración hasta 5 días se ha asociado a mejor control de la hemorragia, así como a menor mortalidad.

#### ***Antibióticos***

Están indicados en todos los pacientes con daño crónico de hígado que sangren, independientemente de la etiología del sangrado y de la presencia o no de ascitis. Se ha objetivado una reducción de la recidiva hemorrágica y de las infecciones respiratorias y del líquido ascítico, usando 2 g de ceftriaxona ev diarios por 7 días.

#### ***Endoscopia***

La endoscopia permite identificar la etiología de la HDA en más de 90% de los casos y facilita el reconocer y tratar los pacientes que tienen más probabilidades de continuar sangrando.

El procedimiento debe ser hecho durante las 24 h que siguen al ingreso del paciente. En algunos casos, como en los individuos que cursan con una hemorragia violenta, o que tienen órganos o sistemas en función límite, la endoscopia debería ser realizada apenas se consiga su estabilización.

Por otro lado, la endoscopia de urgencia no está exenta de complicaciones ya que involucra riesgos como la aspiración y la sobre-sedación. Más aún, los procedimientos terapéuticos pueden desencadenar o agravar un sangrado haciéndolo incontrolable. Los pacientes más graves deberían ser manejados con apoyo de un anestesiólogo. Algunos deberán ser intubados (en especial, pacientes con hematemesis por riesgo de aspiración, compromiso de conciencia e inestabilidad hemodinámica).

La visualización del estómago se puede facilitar acelerando el vaciamiento de coágulos con 3 mg/kg de eritromicina endovenosa. La aspiración con sonda nasogástrica es habitualmente insuficiente. En nuestra experiencia resulta útil la fractura de los coágulos con asa y su posterior aspiración con un endoscopio de canal ancho. También puede ser beneficioso explorar al paciente en decúbito lateral derecho.

Los trastornos moderados de la coagulación no incrementan el riesgo del procedimiento.

### **Hallazgos de la endoscopia**

La descripción del fondo de la UGD tiene un valor pronóstico. Se considera de riesgo la visualización de sangrado en chorro y la de un vaso no sangrante. Ambas condiciones se asocian a persistencia de la hemorragia entre 30 a 50% y a mortalidades cercanas al 10%. El riesgo es menor si el fondo de la úlcera está sólo impregnado de material hemático antiguo, ya que la recidiva alcanza al 5% y la mortalidad al 1%. En los casos en que el fondo de la úlcera esté cubierto por un coágulo, se aconseja guillotinarlo y remover los fragmentos hasta lograr caracterizar su fondo.

En el caso de las várices esofágicas (VE) se sugiere consignar el diámetro, el color (nacarado o violáceo) y el aspecto de su superficie (liso o abollonado), y si están o no, cubiertas de manchas rojas. La posibilidad de sangrar es mayor en VE violáceas de más de 5 mm de diámetro, de superficie abollonada y con manchas rojas.

En el caso de las várices gástricas (VG) se debe describir si existe continuidad con las VE por curvatura mayor o menor, o si están aisladas en el fondo, en otra zona del estómago o el duodeno.

Si se visualiza el punto de ruptura de una VEG (sangrado activo o coágulo plaquetario), aconsejamos interrumpir inmediatamente el estudio diagnóstico e intentar su oclusión.

### **Angiografía por tomografía computarizada (ATC)**

La ATC está indicada en los casos en que no se logra identificar el origen de un sangrado por endoscopia. Es una técnica no invasiva, bastante disponible y veloz. Su sensibilidad es levemente mayor del 90%, con una especificidad superior si se practica mientras el paciente sangra activamente. Antes, se debe asegurar que el paciente tenga una función renal que tolere la inyección de medio de contraste.

## **Tratamiento de la hemorragia**

El 80% de las HDA se detienen espontáneamente. Los tratamientos endoscópicos se aplican en casos de sangrado masivo, persistente o recidivante, o cuando los hallazgos endoscópicos lo sugieran (estigmas con riesgo de resangrado). El pronóstico y tratamiento de los sangrados por UGD difieren de los por VEG.

### **Lesiones no varicosas**

#### ***Tratamiento endoscópico***

En la actualidad, es el tratamiento inicial en este tipo de sangrado. Lo clásico es la inyección de solución de adrenalina asociada o no a la de esclerosante o la aplicación de calor local (termocoagulación).

La adrenalina se inyecta en solución de 1:10.000 o 1:20.000 diluida en solución NaCl 0,9% buscando hacer púpulas que compriman el vaso sangrante. Los esclerosantes más usados han sido el polidocanol y la etanolamina. Como fuente de calor local se ha utilizado el “heater probe”, el “gold probe”, el argón plasma y el electrocoagulador. La aplicación simultánea de ambas técnicas permite una reducción de la recidiva hemorrágica, la mortalidad y la necesidad de cirugía en la UGD sangrante.

En el último decenio se han ido introduciendo los “clips” como sistema mecánico para cohibir la hemorragia. Sus resultados son similares al tratamiento bi-asociado tradicional. Existen dificultades técnicas para su instalación en UGD con un fondo muy fibroso y en posiciones extremas, como en la cara posterior de bulbo, bajo el cardíaco, o en curvatura menor. Se les prefiere en pacientes anticoagulados y en aquellos que recidivan después de ser tratados con esclerosantes o calor local. En algunas situaciones es posible instalar ligaduras de las usadas en VE o asas de tipo “loop”.

En los sangrados en napa se ha utilizado con éxito el argón plasma y los coágulos sintéticos.

#### ***Angiografía convencional***

Se recurre a ella si no se logra por endoscopia la identificación del origen del sangrado o su detención. El radiólogo intervencionista intenta el bloqueo del vaso sangrante mediante la instalación de “coils” por arteriografía selectiva. Esta es, a su vez, la técnica de elección en los infrecuentes sangrados originados en páncreas o vía biliar.

En ocasiones, en que no se puede detener el sangrado por vía endoscópica, es útil la marcación con un clip por parte del endoscopista, lo que le permitirá al radiólogo identificar una referencia en las imágenes obtenidas para proceder a la terapia.

#### ***Cirugía convencional***

Es el procedimiento histórico, siempre vigente, que permite resolver hemorragias intratables si no se dispone de endoscopia, o han fracasado las diversas técnicas descritas.

## Lesiones varicosas

### *Para su tratamiento se dispone de terlipresina, técnicas endoscópicas, radiología invasiva, cirugía tradicional y balones*

La terlipresina debe ser iniciada apenas se sospeche que un paciente pudiera estar sangrando por VEG. La endoscopia se debe programar una vez conseguida la estabilización hemodinámica.

La instalación de ligaduras elásticas por endoscopia permite el control del 95% de los sangrados activos. La ligadura puede ser usada también en el sangrado por VG de curvatura menor. En VG de otras ubicaciones, se prefiere inyectar ciano-acrilato endovaricoso.

Las VE deben ligarse hasta la erradicación en sesiones posteriores. El ciano-acrilato se inyecta sólo en la variz gástrica sangrante, o en la que se asume que generó la hemorragia. No se busca la erradicación de VG con inyecciones repetidas. La inyección debería ser controlada radiológicamente. Si no se logra el control del sangrado se debe continuar con terlipresina.

Si fracasa la terlipresina y las técnicas endoscópicas, se debe plantear la instalación de un TIPS (transyugular intrahepatic portosystemic shunt). Esta técnica permite comunicar el sistema porta con el cava en forma artificial entrando por una vena periférica hasta avanzar al hígado. La técnica es practicada por radiólogos intervencionistas. Los pacientes deben tener una función hepática relativamente buena para ser sometidos a esta técnica. Es un procedimiento que permite ganar tiempo si se tiene la posibilidad de llevar al paciente a un trasplante de hígado. La técnica se asocia a 30% de complicaciones entre las que se incluye la acentuación de la encefalopatía hepática.

El balón de Sengstaken-Blakemore es un recurso heroico con décadas de uso en el control del sangrado por VEG. Es una sonda que incluye dos balones: uno gástrico y otro esofágico que al inflarlos ocluyen mecánicamente las várices. El gástrico se infla con 300 ml de aire, y el esofágico se lleva a 30-45 mm de Hg. Se deben desinflar 30 minutos cada 12 h o 15 minutos cada 6 h, en especial el esofágico (para no producir necrosis de la mucosa). No se debe mantener por más de 3 días. En la actualidad, se usa cuando fracasan los tratamientos farmacológicos o endoscópicos con el fin de ganar tiempo para permitir la llegada de un anestesista o repetir la endoscopia, o facilitar la llegada de un radiólogo o de un cirujano.

Se recurre a cirugía tradicional, como la ligadura de várices, en forma muy ocasional, habitualmente por falta de recursos tecnológicos. Se debe tener presente el trasplante de hígado como un recurso excepcional.

## Algunas situaciones especiales

### *Hemobilia y el hemosuccus pancreático*

Su sospecha es inicialmente clínica y se plantea si se visualiza sangre fluyendo por la papila. En estos casos el control de la hemorragia se consigue a través de radiología intervencional.

### ***Cáncer en tubo digestivo***

Ocasionalmente algunos pacientes sangran en forma activa por cánceres del tubo digestivo. Esto crea una situación muy compleja de resolver si ya tienen metástasis a distancia. Las alternativas son el uso de argón plasma y ocasionalmente la cirugía de aseo.

### ***Dieulafoy***

Estos sangrados se originan habitualmente en el cuerpo del estómago y se expresan por hemorragia intensa e intermitente. El diagnóstico endoscópico se facilita si el paciente sangra activamente al momento de la exploración. La ligadura y el “clip” son buenas alternativas de tratamiento.

### **Repetición de la endoscopia**

Son candidatos a repetir la endoscopia aquellos individuos en los que la primera fue incompleta, y en los que se sospeche, o sea evidente, la persistencia o recidiva de la hemorragia.

### **Situación de los hospitales públicos en el Área Metropolitana**

Es importante tener presente que nuestros hospitales públicos tienen una implementación insuficiente como para satisfacer la demanda de los pacientes que sangran del tubo digestivo. En la gran mayoría de estas instituciones no se cuenta con un servicio de endoscopia que trabaje de urgencia en horario no hábil. En casi todos no se dispone de terlipresina. Técnicas como la ligadura elástica o la inyección de ciano-acrilato se usan en forma discontinuada por falta de insumos. En la mayoría de ellos no se puede recurrir a técnicas de radiología invasiva como para instalar TIPS o hacer arteriografía selectiva. Con frecuencia el único recurso disponible es el balón de Sengstaken.

El mejorar los puntos deficientes hará que los resultados sean similares a las cifras internacionales.

### **Referencias**

1. Barkun A, Bardou M, Kuipers E, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-13.
2. Boyer T, Haskal Z, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: Update 2009. *Hepatology* 2010; 51: 306.
3. García-Iglesias P, Villoría A, Suárez D, et al. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 888-900.

4. García-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-32.
5. García-Tsao G, Sanyal A, Grace N, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
6. Hwang J, Fisher D, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1132-8.
7. Laine L, McQuaid K. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 33-47.
8. Mirsadraee S, Tirukonda P, Nicholson A, et al. Embolization for non-variceal upper gastrointestinal tract haemorrhage: a systematic review. *Clin Radiol* 2011; 66: 500-9.
9. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11-21.
10. Wysocki, Srivastav S, Winstead. A Nationwide análisis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 30-6.



---

# HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

---

*Drs. Roque Sáenz Fuenzalida y Rodney Stock Lillo*

## **Introducción**

La hemorragia digestiva baja (HDB) se define como cualquier hemorragia originada distal al ángulo de Treitz. Se puede presentar desde un sangrado leve hasta una hemorragia masiva con riesgo vital. La HDB representa un tercio de las hemorragias gastrointestinales. Es más frecuente en hombres y pacientes añosos, y con una mortalidad entre 3-6%. Peor pronóstico si se presenta durante la hospitalización.

Alrededor de 9% corresponde a sangrados originados en el intestino delgado y 6% es de origen indeterminado.

Existen dos escenarios clínicos diferentes de presentación de la HDB: aguda y crónica. La nomenclatura internacional ha establecido la definición de HDB aguda como aquella de menos de 3 días de evolución, que cause inestabilidad en los signos vitales, anemia y/o necesidad de transfusión de sangre. Esto ha llevado a un concepto inusual sobre la HDB crónica, la cual engloba a cualquier hemorragia a través del recto con pérdida de sangre intermitente o lenta.

A pesar que 80% de las HDB se detienen en forma espontánea y que la necesidad de transfusión o la inestabilidad hemodinámica son infrecuentes, el identificar el sitio de sangrado, permanece como un desafío más, si consideramos que la recurrencia de la hemorragia puede ocurrir en 25% de los casos.

Debemos señalar el progresivo y relevante rol que ha adquirido el estudio de imágenes no invasivo en el enfrentamiento diagnóstico de la HDB en los últimos años.

## **Escenario clínico**

La presentación más común es la hematoquezia, aunque puede haber también rectorragia, melena, inestabilidad hemodinámica, anemia y dolor abdominal.

La hematoquezia se define como sangre mezclada con las deposiciones. La rectorragia es la expulsión de sangre fresca (roja, brillante) sin deposiciones, y melena corresponde a deposiciones negras, resultado de la oxidación de la hematina en el tubo digestivo. Melena ocurre en casos de constipación o tránsito lento.

Como resultado de un tránsito acelerado o sangrado masivo, alrededor del 10% de los casos de hemorragia digestiva alta (HDA) se presentan como rectorragia o hematoquezia.

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

A pesar de los múltiples signos clínicos existentes, el intentar definir el sitio de origen de la hemorragia o su pronóstico puede ser impreciso. El enfrentamiento de la HDB dependerá principalmente del escenario clínico de presentación como una HDB aguda o crónica.

La estabilidad hemodinámica y la forma de sangrar, nos indicarán el orden en el cual los procedimientos diagnósticos y terapéuticos deben ser realizados. Un hematocrito de inicio menor de 35%, signos vitales anormales luego de una hora de iniciado el manejo médico y la presencia de abundante sangre al examen rectal, son indicadores de HDB severa y de pronóstico adverso.

Se debe prestar especial atención a la presencia de patología orificial, la cual es causa frecuente de sangre fresca. Los antecedentes de dolor anal, prurito, sangre roja fresca en el papel, frecuentemente son expresión de una fisura anal o de patología hemorroidal. La inspección anal, con anoscopia y examen rectal no se deben omitir. Los pacientes sin patología orificial y deposiciones normales en el examen, suelen requerir una colonoscopia diagnóstica o de tipo preventivo, encontrando a un paciente motivado para su estudio completo.

En ocasiones, el diagnóstico de HDB, puede ser dudoso o asociarse a elevación del BUN y en algunos casos a hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, en este escenario es necesario descartar la existencia de sangramiento digestivo alto. La instalación de una sonda nasogástrica puede ayudar al diagnóstico, sin embargo, la presencia de un aspirado gástrico claro no descarta la HDA. Sólo la presencia de bilis, hace menos probable que el origen del sangrado sea alto. La presencia de sangre, coágulos o "*coffee ground material*", significa que muy probablemente el origen de la hemorragia es del tubo digestivo superior (ver capítulo correspondiente).

Una vez descartada la HDA, la sonda nasogástrica puede ser utilizada para comenzar la preparación intestinal, por medio de la administración de 3-4 litros de PEG, en una frecuencia de 1 litro cada 30 min. El PEG o la fosfosoda (45 ml x 2) son usualmente administrados por vía oral. Permiten una preparación adecuada del colon en 3-4 h. Los proquinéticos evitan los vómitos y aseguran el avance del laxante.

Es importante considerar la edad del paciente. Los niños y pacientes jóvenes deben ser estudiados especialmente para descartar alergia a la leche de vaca, pólipos, divertículo de Meckel, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), además de patología orificial. Los pacientes añosos pueden presentar enfermedad diverticular, angiodisplasia, enfermedad isquémica, cáncer colorrectal, EII, pólipos, uso de AINEs, lesiones actínicas (antecedente de radioterapia previa), además de descartar la patología orificial. Otras malformaciones vasculares son infrecuentes, pero deben ser ocasionalmente consideradas. En las mujeres jóvenes se debe plantear la posibilidad de endometriosis, por lo que, en lo posible, se debe programar el estudio en los días próximos a la menstruación.

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

Es necesario establecer el enfoque de acuerdo al escenario clínico y la disponibilidad de estudios en el lugar donde se maneja el paciente (concepto de "cascadas").

La capacidad de la colonoscopia de precisar el sitio de sangrado en HDB, varía entre 72-86%, que asciende a 95% si se llega al ciego. Su rendimiento es mayor si es precoz y con estadía hospitalaria menor. La colonoscopia permite diagnosticar la mayoría de las causas de HDB, además de tratar en forma directa los casos de

HDB aguda. Para la mayoría de estos pacientes la colonoscopia puede ser la única intervención necesaria.

Cuando los hallazgos son negativos y si el sangrado es de 0,1 ml/min o mayor, el estudio con glóbulos rojos (GR) marcados con tecnecio puede revelar sangrado activo, pero la cintigrafía no es tan exacta, sus resultados son difíciles de interpretar, tiene poca especificidad en localizar el sitio exacto de sangrado y se asocia pobremente con la angiografía. Las resecciones colónicas económicas no deben planearse exclusivamente con los hallazgos de este estudio. Sin embargo, informa de la actividad de la hemorragia y la localización aproximada de su origen, orientando el resto del estudio (angiografía o nueva colonoscopia). La disponibilidad de este recurso no es universal y es difícil de implementar en horario inhábil.

Si la hemorragia arterial es de al menos 0,5 ml/min, la arteriografía puede demostrar la extravasación del contraste al lumen, permitiendo identificar el sitio de la hemorragia. Esta técnica es efectiva pero invasiva, por lo que se puede complicar con daño renal por el contraste, daño arterial e isquemia mesentérica. Su rendimiento es muy variable debido a que requiere un sangrado activo y la mayoría de las HDB se presentan en forma intermitente. Su especificidad para localizar el sitio de sangrado es muy alta y posibilita el diagnóstico preciso cuando la patología vascular es característica (angiodisplasia). La arteriografía permite además, practicar intervenciones terapéuticas con procedimientos hemostáticos vía endovascular. Se han usado microcoils, partículas de alcohol polivinílico o trombina (coágulos autólogos), para ocluir vasos sangrantes en reemplazo de infusiones de vasopresina o terlipresina intrarteriales, con resultados más permanentes. La vasopresina intrarterial reduce la hemorragia en 70-80%, pero su efecto no es permanente. El uso de somatostatina es controversial. Estas drogas pueden ser usadas para disminuir el flujo esplácnico y permitir una detención espontánea de la hemorragia o facilitar el tratamiento endoscópico local. La arteriografía es de difícil acceso en algunas localidades o situaciones como fines de semana o en horario no hábil.

La Angio-TAC multi-corte, es una nueva herramienta diagnóstica no invasiva, que ha ido desplazando al resto de los estudios de imágenes como el enfoque inicial. Permite evaluar el tronco celíaco y las arterias mesentéricas. Se pueden obtener imágenes y caracterización de la irrigación de la pared intestinal, malformaciones vasculares locales y del sitio de la hemorragia. Orienta hacia el sitio de sangrado, la causa, su magnitud, sugiriendo la estrategia terapéutica más adecuada. Tiene una sensibilidad del 70% para detectar vasos anormales en la pared colónica, contraste venoso precoz y ensanchamiento de arterias distales. La Angio-TAC es útil para la representación de la irrigación esplácnica y de la anatomía de las ramas arteriales mesentéricas.

Los estudios contrastados endoluminales como la enema baritada, no tienen utilidad en el estudio de la HDB, y deben evitarse por su bajo rendimiento y por dificultar los estudios endoscópicos o angiográficos posteriores.

Ocasionalmente, la HDB se origina en el intestino delgado, donde la enteroscopia y la cápsula endoscópica (CE) tienen su rol para identificar el origen de la hemorragia. La CE es considerada el "gold standard" para evaluar a los pacientes con HDB de origen oscuro. El costo limita su uso generalizado, sin embargo, dada su relevancia clínica se debe considerar su costo-beneficio. El 58% de los pacientes tiene hallaz-

gos positivos con la CE *versus* el 28% con otros estudios de imágenes. En nuestra experiencia, la CE se utiliza luego de una colonoscopia negativa, pero numerosas experiencias aconsejan su uso precoz, como primer examen en casos de hemorragia del tubo digestivo medio.

La enteroscopia es útil también en el estudio de hemorragias digestivas de origen oscuro, o en aquellos con estudio angiográfico, cintigráfico o con CE, en los que se ha definido un área específica a explorar o a tratar. Los enteroscopios de mono y doble balón, permiten además, efectuar terapias locales como coagulación, polipectomías o tratamiento quirúrgico-endoscópico definitivo de dichas lesiones.

Tal vez, en la forma moderna de realizar colonoscopias en el futuro en estos casos, se incluya la tecnología de sobre-tubo con balón, que permita la introducción de un enteroscopio si es necesario, para complementar la colonoscopia con una enteroscopia vía baja.

El estudio con CE es fácil de realizar y no requiere sedación, en cambio la enteroscopia es un examen largo, usa sedación y requiere de un experto para su realización. Si la CE demuestra una lesión, posteriormente se realizará la enteroscopia, con el fin de tomar biopsias o de realizar el tratamiento local correspondiente. En situaciones excepcionales se puede efectuar un estudio enteroscópico intraoperatorio, por hemorragia persistente de probable origen en el intestino delgado o en caso de no disponer de enteroscopia para su estudio.

La hemorragia continua, persistente o clínicamente significativa, indica que se debe realizar un estudio durante la hemorragia y el tipo de herramienta terapéutica a usar va a depender de la disponibilidad de recursos: Angio-TC, angiografía de urgencia, la posibilidad de realizar embolización, uso de CE, cintigrafía con GR e ileocolonoscopia. La colonoscopia tiene su lugar, después de la Angio-TAC, donde se disponga de este recurso y se debe realizar antes de la arteriografía o cirugía, focalizando su estudio en la zona señalada de actividad de la hemorragia. La HDB persistente o con repercusión clínica y hemodinámica significativa debe ser tratada con radiología intervencionista (embolización) o cirugía.

La resección del segmento sangrante es siempre una alternativa, es por esta razón que los cirujanos deben ser parte, desde el inicio, del equipo que evalúa los casos de HDB, con el fin de tomar las mejores y más oportunas decisiones terapéuticas. Debe evaluarse la indicación de cirugía cuando se han transfundido más de 4 unidades de GR o exista una hemorragia persistente o recurrente que dificulte mantener la estabilidad hemodinámica. Si se conoce el sitio de la hemorragia, se puede realizar una resección segmentaria, pero si este es incierto, se debe efectuar una colectomía total, de no poder identificar el sitio en el intraoperatorio. La mortalidad global de la cirugía en esta condición clínica es de 5-10%. En los pacientes añosos y con comorbilidades, la cirugía debe considerarse precozmente con el fin de evitar la politransfusión, inestabilidad, disfunción cardiovascular o trastornos de la coagulación. En ocasiones se puede requerir una exploración endoscópica intraoperatoria con o sin enterotomía.

Los estudios vasculares invasivos son procedimientos diagnósticos de segunda línea, no siempre disponibles, pero existen reportes de que su uso precoz es costo-efectivo. Se utilizan en pacientes inestables o en aquellos en que la Angio-TAC ha demostrado una lesión específica, susceptible de terapia endo-vascular.

En todos los casos de HDB confirmados o con sospecha de origen orificial, se debe realizar un estudio con colonoscopia diagnóstica, que sirve de prevención, ya que el paciente se encuentra motivado y pueden coexistir otras lesiones.

### ***Algoritmo de aproximación a la HDB***

El primer paso es decidir la necesidad de reanimación y de hospitalización en una unidad de mayor complejidad. La reanimación debe iniciarse en el mismo momento en que iniciamos el estudio etiológico. Es esencial obtener una adecuada vía venosa y realizar los exámenes de laboratorio básicos. Se debe tomar muestras para estudio de coagulación, hemoglobina, clasificación de grupo sanguíneo y en ocasiones, si está disponible, la obtención de una muestra suficiente para realizar el marcaje de GR para realizar si es necesario, un estudio cintigráfico posterior.

Como guía proponemos el siguiente algoritmo de aproximación a la HDB (Gráfico 1).

### ***Algoritmo en manejo de HDB***

El "gold standard" para manejar la urgencia derivada de la HDB ha sido la colonoscopia. La Angio-TAC, si está disponible, es anterior a la colonoscopia.

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

Una vez estabilizado el paciente, lo que corresponde es identificar la causa y lugar de sangrado, para su tratamiento correspondiente. Existen series de diagnóstico de sangrado digestivo inferior con colonoscopia de sólo 52,9% de sensibilidad, debido a las dificultades para obtener un colon limpio y visión óptima.

La angiografía convencional, se utiliza más bien hoy con fines terapéuticos, una vez identificada una lesión vascular considerable.

La TAC multi-detector, está disponible en la mayor parte de los hospitales modernos. Es el examen de elección con sus imágenes de alta resolución. Se ha calculado su positividad con sangrado de hasta 0,35 ml/min. Se pueden realizar reconstrucciones multi-planares o tridimensionales para permitir una mejor definición de la lesión sangrante. El diagnóstico tomográfico se sustenta en la observación de extravasación del medio de contraste yodado al lumen del tubo digestivo, ésto es presencia de un foco de atención en la fase arterial y que se intensifica en fase portal o venosa. Este foco, puede ser lineal, espiroideo, en jet o numular. Las limitantes son la radiación y las precauciones necesarias respecto al uso de contrastes y la nefrotoxicidad de éstos (Gráfico 2).

### **Colonoscopia en HDB**

#### ***Técnica de la colonoscopia***

El primer paso debe ser la reanimación y la estabilización cardiovascular del paciente sangrante, sin embargo, se debe iniciar inmediatamente la preparación del colon. Es deseable realizar la colonoscopia dentro de las primeras 12-24 h del ingreso hospitalario. Emulando los términos de Eddy Palmer respecto a la HDA, se debe

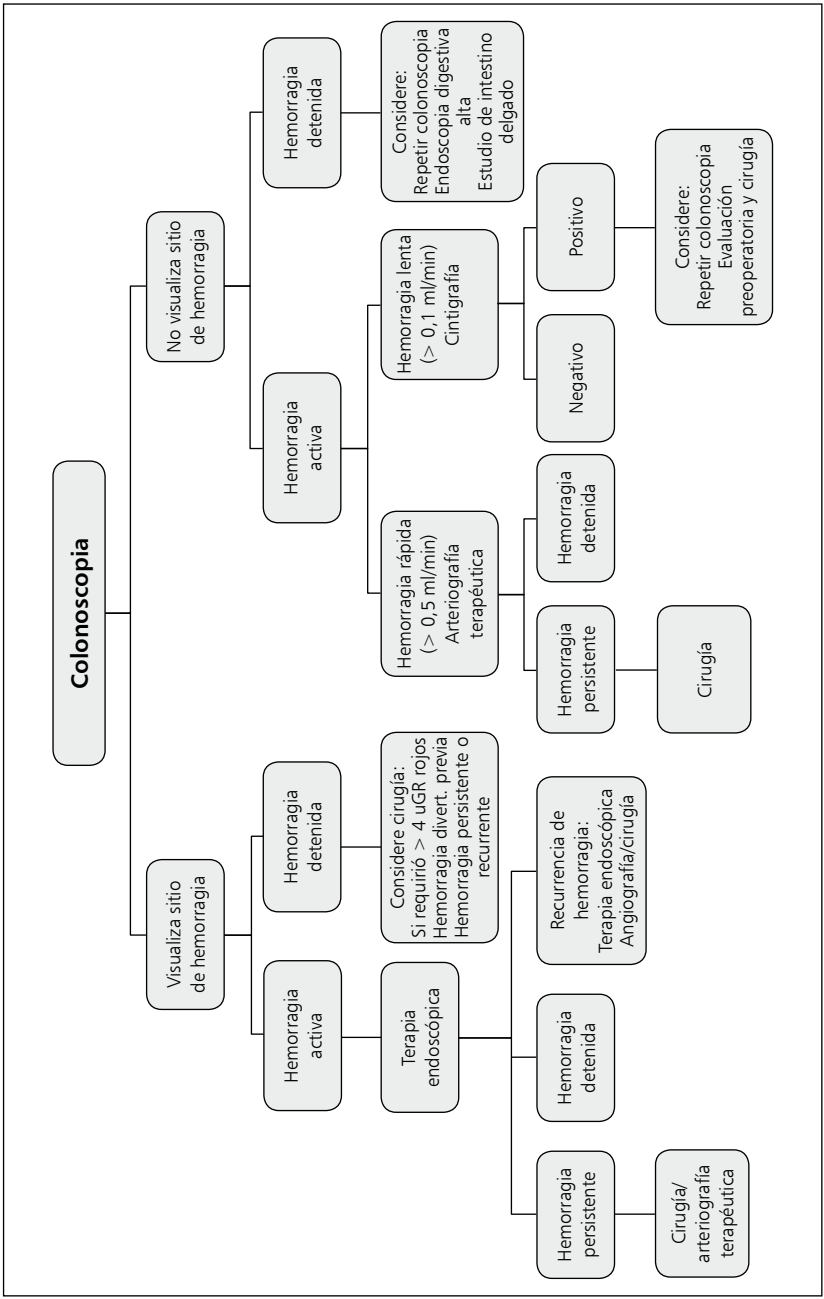
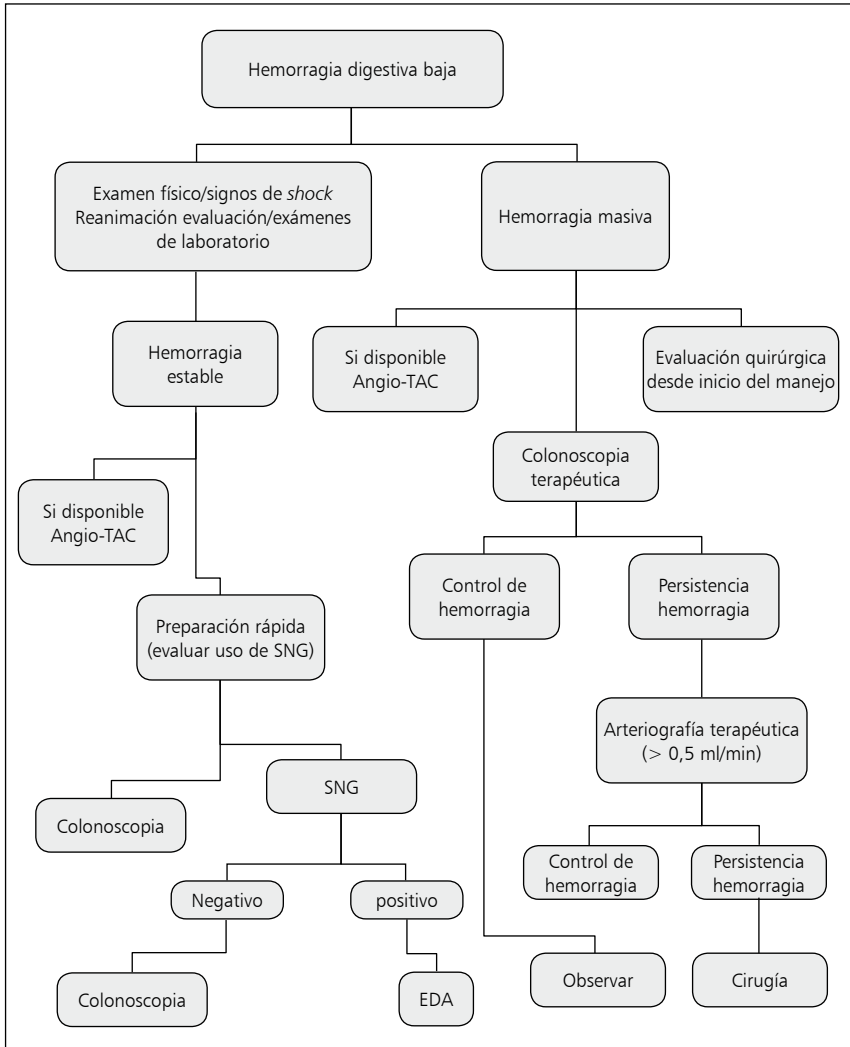


Gráfico 1. Algoritmo de manejo de la HDB.

asumir una actitud activa (“vigorous approach”) respecto a la aproximación a la HDB. La colonoscopia es posterior a la Angio TAC y previa a la arteriografía en nuestro algoritmo. Si existen hallazgos positivos a la Angio TC, arteriografía o cintigráfica previas, se debe prestar especial atención en los segmentos comprometidos.

La colonoscopia debe incluir la ileoscopia terminal, ya que la ausencia de sangre a este nivel, hace improbable que su origen se encuentre en el intestino delgado. Se



**Gráfico 2.** Algoritmo en hemorragia digestiva baja.

debe hacer un retiro cuidadoso y minucioso en busca de hemorragia activa o estigmas de hemorragia. Si es necesario, realizar un lavado local de cada segmento, para lo cual es de beneficio contar con un irrigador endoscópico.

### ***Preparación del paciente***

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

### ***Sedación***

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

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

Se debe utilizar el instrumental con canal de trabajo ancho disponible, así como la asistencia de un técnico de endoscopia experimentado. Se debe contar con todos los accesorios necesarios y en óptimas condiciones (inyectores, APC, Heather probe, electrocauterio, clips, loops y bandas elásticas). Finalmente, se requiere jeringas de 100 ml, (o irrigador endoscópico), para realizar un lavado vigoroso y permanente, y una gran dosis de paciencia del endoscopista. Algunas veces se puede inyectar por el canal de trabajo, fluidos detergentes que permitan mejorar la visión. El agua oxigenada, recomendada en algunas guías, debe evitarse porque produce burbujeo en contacto con la sangre, dificultando la visión.

### ***Descripción de los procedimientos hemostáticos***

La terapia endoscópica local está reservada para aquellos pacientes que sangran activamente o en forma recurrente. Algunas veces el vaso sangrante se puede observar en el domo de un divertículo, por lo cual se debe buscar dirigidamente este sitio como origen de la hemorragia. En estos casos usar clips o bandas elásticas; y si la hemorragia se origina en un divertículo, pero no se logra identificar el vaso, efectuar una inyección de epinefrina en el borde del divertículo, algunas veces se logra identificar una arteria a este nivel, la cual se debe tratar de igual forma.

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

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

Se puede marcar la lesión utilizando tinta china, para permitir su fácil identificación, si se requirieren nuevos estudios, tratamiento local o cirugía.

Dependiendo de las características del vaso se puede intentar el uso de clips o ligaduras elásticas y si se encuentra un vaso no sangrante se aconseja el uso de algún método térmico.

En angiodisplasia o angiomas el tratamiento con epinefrina no es aconsejable, previo al APC, ya que las lesiones desaparecen con la vasoconstricción, haciendo casi imposible el tratamiento posterior. Para estos casos se puede hacer pápula submucosa con solución salina, especialmente en el ciego y colon derecho, para mayor seguridad. Se aconseja además, aspirar el exceso de aire para asegurar un grosor aceptable de la pared.

### ***Aspectos particulares de la HDB***

Las causas más frecuentes de HDB son la enfermedad diverticular y la angiodisplasia. El 60% de los pacientes con HDB tiene divertículos, pero puede no ser la causa del sangrado. Los pacientes con divertículos colónicos que usan AINEs están en riesgo elevado de sufrir HDB (la mitad de los pacientes con hemorragia de origen diverticular, habrían consumido AINEs). La lesión local corresponde a erosiones. Es inusual encontrar como hallazgo diverticulitis o inflamación local. En estos casos la arteria diverticular sangra generando una hemorragia significativa. La hemorragia diverticular, se presenta como hematoquezia, material color sangre marrón o rojo brillante. Si existe detención espontánea del sangrado (75-80% de los casos), entre 65 y 75% de ellos no volverán a sangrar. Los divertículos del colon derecho, en especial en países orientales, son un sitio frecuente de HDB.

La angiodisplasia se ubica habitualmente en colon derecho y ciego. Si se confirman como sitio de la hemorragia o son el único hallazgo en un paciente con HDB iterativa, deben ser tratadas. Entre 30-40% de los pacientes con hemorragias ocultas positivas, tienen angiodisplasias. La colonoscopia detecta 80-90% de los casos y es potencialmente terapéutica. Estudios de autopsias en población general, han reportado el hallazgo de angiodisplasia en 50% de los casos.

Otras causas de HDB que requieren tratamiento endoscópico son las ectasias vasculares y las lesiones de Dieulafoy. Se puede usar para estos casos inyectoterapia, más algún procedimiento endoscópico como coagulación o tratamiento térmico o mecánico (clips y ligaduras elásticas).

En algunos casos en que el vaso es difícil de tratar, o se ha detectado mediante la Angio-TAC un sangrado evidente, se puede recurrir a la radiología intervencionista (embolización) o cirugía.

En 2-6% de las HDB significativas corresponden a enfermedad inflamatoria. Es más frecuente en enfermedad de Crohn que en colitis ulcerosa. El sangrado puede ser difuso, pero en ocasiones se logra identificar un vaso en una úlcera que puede ser tratado con terapia local. La cirugía es necesaria en 20-30% de estos casos. La colitis infecciosa puede causar lesiones difusas, que responden al tratamiento específico.

La colitis isquémica es la tercera causa de HDB. Habitualmente se presenta como complicación de otro estado mórbido como la enfermedad arterial oclusiva, el envejecimiento, consumo de cocaína, atletas de alto rendimiento, cirugía cardiovascular

con hipotensión, estados de hiper-coagulabilidad y probablemente el uso de terapia hormonal. Es más frecuente en el ángulo esplénico, colon descendente y sigmoides, dadas las características de su irrigación. Se debe sospechar un compromiso isquémico ante la presencia de vesículas azules, áreas ulceradas y la presencia de vasos con escaso o nulo sangrado al tomar biopsias. Puede haber compromiso asimétrico. En algunas ocasiones se pueden ver estenosis relativas, en especial si se trata de un segundo episodio. Ante la presencia de una mucosa de aspecto azul oscuro, negro o verde, se recomienda manejo quirúrgico ya que existe riesgo de perforación o peritonitis. Si se demuestra una estenosis vascular crítica, se debe realizar cirugía o radiología intervencionista ya sea para realizar angioplastia, endo-prótesis o tratamiento quirúrgico de la arteria.

Los pólipos también son causa de hemorragia, por lo que deben ser tratados localmente con polipectomía. Paradojalmente, se pueden producir hemorragias después de una polipectomía o mucosectomía y es actualmente una causa frecuente de sangrado iatrogénico. La mejor medida para evitar la hemorragia es la prevención. Los pólipos de tallo grande deben ser clipados o instalarse un loop en la base. En ocasiones, el inyectar el tallo con epinefrina, produce vasoconstricción, logrando una mejor coagulación o la inflamación local de la arteria lo que permite la hemostasia. La constricción con el asa por algunos minutos también permite que se active la coagulación dentro de los vasos, para luego electro-coagular y resear la pieza.

La hemorragia post polipectomía puede ocurrir inmediatamente, permitiendo el tratamiento en el mismo instante por medio de la re-resección con asa del tallo, inyección de adrenalina, electrocoagulación, APC etc., o en ocasiones mediante el uso de elementos mecánicos como clips y loops. Pero 2-5% de las polipectomías pueden sangrar incluso hasta el día 17 post procedimiento; el promedio es al 5º día y alrededor de la mitad de estos pacientes requerirá transfundirse. Como preparación para este procedimiento se recomienda suspender con 5 días de anticipación el uso de AINEs, Ginkgo-biloba y ácido acetilsalicílico, en caso de anticoagulantes suspender 3 días antes o según indicación del tratante. Los anticoagulantes pueden ser reemplazados temporalmente por heparina de bajo peso molecular. En pacientes con resección y con alto riesgo de sangrar, se recomienda la coagulación eléctrica y el uso de algún método de prevención de hemorragias, como los loops y clips.

Una colonoscopia prolongada, debido a resecciones múltiples y dificultosas, con sobreinsuflación, en pacientes con válvula ileocecal competente, puede provocar sobre distensión temporal que puede generar falla en la circulación en forma transitoria, provocando precozmente post-procedimiento, la aparición de lesiones ulceradas en la mucosa. Se debe evitar la insuflación excesiva y el aire extra debe ser aspirado o eliminado con maniobras. Este fenómeno no ocurre y no es relevante al utilizar CO<sub>2</sub>.

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

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

## Conclusión

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

Ha aparecido cada vez con más fuerza el aporte de los estudios de imágenes como la Angio-TAC, que permite precisar en forma no invasiva datos del sangrado digestivo, en cuanto a actividad, localización y magnitud. Puede además, contarse con el aporte terapéutico de la embolización mediante catéteres angiográficos y sustancias que ocluyen el vaso sangrante. La colonoscopia permite a la vez llegar a un diagnóstico preciso y la terapéutica en el mismo acto, en un número elevado de casos.

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

## Referencias

1. Dávila R, Rajan E, Adler D, et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 656-60.
2. Velayos F, Williamson A, Sousa K, et al. Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 485-90.
3. Bounds B, Friedman L. Lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 1107-25
4. Green B, Rockey D, Portwood G, et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2395-402.
5. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419-24.
6. Ríos A, Montoya MJ, Rodríguez J, et al. Severe acute lower gastrointestinal bleeding: risk factors for morbidity and mortality. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 165-71.
7. Wu L, XU J, Yin Y, Qu X. Usefulness of CT angiography in diagnosing acute gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3957-63.
8. Jensen D, Machicado G, Jutabha R, Kovacs T. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000, 342: 78-82.
9. Ernst O, Bulois P, Saint Drenant S, et al. Helical CT in acute lower gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol* 2003; 13: 114-7.
10. Marti M, Artigas J, Garzón G, et al. Acute lower intestinal bleeding: feasibility and diagnostic performance of CT angiography. *Radiology* 2012; 262: 109-16.



---

# EMBARAZO Y APARATO DIGESTIVO

---

*Drs. Jaime Lubascher Correa y Humberto Reyes Budelovsky*

Enfrentados a las enfermedades del aparato digestivo que pueden presentarse en una embarazada, el médico general y el especialista suelen plantearse tres preguntas: 1ª ¿El embarazo modifica o no las manifestaciones clínicas y del laboratorio que habitualmente le permiten plantear su diagnóstico en las pacientes sin embarazo?; 2ª ¿Puede o no recurrir a la ayuda de los métodos instrumentales de apoyo diagnóstico habituales?; y 3ª ¿Debe modificarse o limitarse la terapia farmacológica durante el embarazo? Este capítulo pretende actualizar las respuestas correspondientes.

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

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

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

A pesar de estas limitaciones la Food and Drugs Administration (FDA) ha clasificado los fármacos de acuerdo a su potencial efecto dañino sobre el feto (Tablas 1 y 2).

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

Este tema se expone extensamente en el capítulo “Procedimientos endoscópicos digestivos en el Embarazo”.

### ***3. Estudios de imágenes***

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

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

| Categoría | Criterio   |
|-----------|--|
| A         | Estudios bien controlados en mujeres embarazadas sin demostración de aumento de riesgo fetal y/o anomalidades  |
| B         | Estudios animales no demostraron evidencias de daño fetal. Sin embargo no hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. O estudios en animales mostraron efectos adversos, pero estudios bien controlados en mujeres embarazadas no demostraron riesgo fetal |
| C         | Estudios animales mostraron efectos adversos, pero no existen estudios en mujeres embarazadas que lo confirmen o no hay estudios animales ni en mujeres embarazadas  |
| D         | Existen estudios controlados y/o observacionales en mujeres que demuestran riesgo fetal. Pero los beneficios de la terapia superan los potenciales riesgos   |
| X         | Adecuados estudios controlados y/o observacionales en animales o mujeres embarazadas, demuestran anomalidades fetales. Contraindicado su uso   |

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

## Patología digestiva común en las embarazadas

### *Náuseas, vómitos e hiperemesis gravídica*

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

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

| Medicamento        | Indicación                    | Categoría FDA |
|--------------------|-------------------------------|---------------|
| Adalimumab         | EII                           | B             |
| Adefovir           | Hepatitis B                   | C             |
| Amoxicilina        | Infecciones: <i>H. pylori</i> | B             |
| Azatioprina        | EII - Hepatitis autoinmune    | D             |
| Benzodiazepinas    | Sedación                      | D             |
| Bismuto            | Infección: <i>H. pylori</i>   | C             |
| Budesonida         | EII                           | B             |
| Certolizumab pegol | EII                           | B             |
| Claritromicina     | Infección: <i>H. pylori</i>   | C             |
| Ciclosporina       | Trasplante - EII              | C             |
| Entecavir          | Hepatitis B                   | C             |
| Esomeprazol        | RGE - EAP                     | B             |
| Famotidina         | RGE - EAP                     | B             |
| Fentanyl           | Sedación - analgesia          | C             |
| Infliximab         | EII                           | B             |
| Interferon alfa    | Hepatitis B y C               | C             |
| Lamivudina         | Hepatitis B                   | C             |
| Lansoprazol        | RGE - EAP                     | B             |
| Meperidina         | Sedación - analgesia          | B             |
| Mesalazina         | EII                           | B             |
| Metotrexato        | EII                           | X             |
| Metoclopramida     | Náuseas - RGE                 | B             |
| Metronidazol       | Infecciones                   | B*            |
| Omeprazol          | RGE - EAP                     | C             |
| Ondasentron        | Náuseas, vómitos              | B             |
| Pantoprazol        | RGE - EAP                     | B             |
| Prednisona         | EII - Hepatitis autoinmune    | B             |
| Prednisolona       | EII - Hepatitis autoinmune    | C             |
| Propofol           | Sedación                      | B             |
| Ranitidina         | RGE - EAP                     | B             |
| Ribavirina         | Hepatitis C                   | X             |
| Sucralfato         | RGE - EAP                     | B             |
| Sulfasalazina      | EII                           | B             |
| Telviduvina        | Hepatitis B                   | B             |
| Tenofovir          | Hepatitis B                   | B             |
| Tetraciclina       | Infecciones                   | D             |
| Talidomida         | Sedación - Mieloma - EII      | X             |
| Ursodeoxicólico    | CBP - Colestasia gravídica    | B             |

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

del *H. pylori*. Múltiples otras drogas se han utilizado con buenos resultados como: ondansetron, droperidol y difenhidramina, entre otros. El suplemento de jengibre también ha mostrado ser útil.

### ***Reflujo gastroesofágico en el embarazo***

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) sintomático es en extremo frecuente en el curso del embarazo. Al menos dos tercios de las embarazadas sufren de pirosis. Si bien su origen es multifactorial, el principal factor causal parece ser la disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y la disminución del vaciamiento gástrico, secundario al aumento de las hormonas sexuales femeninas circulantes, especialmente la progesterona. Ello, sin perjuicio de los factores mecánicos que se suman a lo anterior, en la medida que avanza el embarazo. La sintomatología es la misma que en pacientes no embarazadas, siendo raros los casos de presentación atípica o con complicaciones severas del reflujo. Por lo tanto, se reserva el estudio instrumental para casos muy seleccionados, pudiendo utilizarse con seguridad la endoscopia, pH-metría de 24 horas y manometría. Están contraindicados el estudio radiológico convencional y la cintigrafía, por el riesgo de inducir malformaciones embrionarias o daño fetal.

En los casos leves suele bastar con las medidas dietéticas y posturales clásicas, asociadas a terapia farmacológica no sistémica. Durante años fue la conducta terapéutica con malos resultados en muchas de ellas.

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

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

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

### ***Úlcera péptica***

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

ulcerosa en la sintomatología de la paciente y si debe o no someterse a exámenes diagnósticos endoscópicos.

Como ya se explicó, se puede tratar una úlcera péptica con bloqueadores H2 de la histamina o IBP, asociado a terapia erradicadora de *H. pylori*, si corresponde.

### ***Helicobacter pylori***

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

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

### ***Constipación y diarrea***

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

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

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

La evolución y el desenlace final de las pacientes embarazadas con EII no parecen diferir mayormente de la población general de pacientes con EII. Esto se traduce en la buena respuesta farmacológica que suelen tener estas pacientes. Muchas drogas han sido utilizadas con seguridad en el curso del embarazo, entre ellas: sulfasalazina,

mesalazina y otros derivados 5-ASA, corticoesteroides e inmunosupresores. En la mayoría de los casos han permitido disminuir la actividad de la enfermedad y alejar la eventual necesidad de su tratamiento quirúrgico. Si se usa sulfasalazina debe suplementarse con ácido fólico. El parto vaginal estaría contraindicado en la enfermedad de Crohn con enfermedad perianal compleja, por el riesgo de complicaciones locales.

Las consideraciones terapéuticas son las mismas de la población general de pacientes con EII. Si una paciente no embarazada está bajo tratamiento eficaz, al embarazarse no se debe suspender, por el contrario, la enfermedad debe estar bien controlada farmacológicamente previo al embarazo para así evitar recaídas durante la gestación, cuando se hace más difícil inducir su remisión. La azatioprina y la 6-mercaptopurina si están bien indicadas, deben mantenerse. Esta experiencia se desprende de la gran cantidad de pacientes trasplantadas que se han embarazado estando en terapia inmunosupresora, sin existir mayores tasas de malformaciones fetales al mantenerse su tratamiento. Si se usa metotrexato, debe suspenderse idealmente 6 meses antes del embarazo. El uso de terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF  $\alpha$ ) está en franco aumento y existen múltiples casos reportados de uso de infliximab, adalimumab y certolizumab en pacientes embarazadas con EII, sin complicaciones perinatales asociadas. Por tratarse de inmunoglobulinas, pasan activamente la placenta, alcanzando niveles altos en el feto, por lo que se debe programar la última dosis de infliximab cerca de la semana 30 de gestación y para adalimumab entre la semana 30 a 34. Además, los niños nacidos de madres en terapia biológica, al nacer no deben recibir vacunación con gérmenes atenuados (en Chile la vacuna BCG). En cambio, certolizumab-pegol no atraviesa la barrera placentaria.

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

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

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

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

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

En el caso del ***daño hepático agudo***, el sexo femenino tiene mayor riesgo de que adopte la forma ***fulminante*** (con alta letalidad): alrededor de 70% de los casos de

hepatitis fulminante se producen en mujeres. Esta situación varía según sus causas específicas: 67% de las hepatitis fulminantes por drogas ocurren en mujeres, lo que aumenta a 74% en la sobredosis de paracetamol, se aproxima a 60% en las hepatitis fulminantes de causa indeterminada; pero en las hepatitis por virus A la prevalencia de la forma fulminante es similar en ambos sexos.

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

## Embarazo y hepatopatías

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

El cuadro clínico y la evolución de las **hepatitis agudas** sobreimpuestas en una embarazada son similares que en pacientes no embarazadas. Los recursos para el diagnóstico clínico, de laboratorio e imagenológicos son también los mismos, salvo los métodos invasivos y radiaciones. En cambio, es muy útil la ecotomografía abdominal.

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

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

Las **hepatopatías crónicas avanzadas**, con un grado importante de insuficiencia hepática, suelen provocar esterilidad. Sin embargo, pueden embarazarse pacientes en

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

En el caso de embarazadas *portadoras crónicas del virus B de las hepatitis*, el niño tiene un riesgo importante de contagio por transmisión vertical de la infección. La transmisión viral transplacentaria sería infrecuente, pero el riesgo de contagio crece notablemente por la exposición del niño a la sangre materna durante el parto o la cesárea. Afortunadamente, este riesgo puede reducirse a menos del 5% si dentro de las primeras 12 horas se aplica una inmunización pasiva-activa al recién nacido (ver capítulo Profilaxis de hepatitis). El esquema de profilaxis del niño permite la lactancia materna. En las portadoras crónicas asintomáticas del virus B no existen estudios que hayan comparado los riesgos y beneficios del tratamiento antiviral específico durante el embarazo. En cambio, en el caso de una paciente con una *hepatitis crónica activa por virus B*, con una “carga viral” alta (nivel de ADN viral  $\geq 10^8$  UI/mL), hay consenso para administrarle tratamiento antiviral con lamivudina aun durante el embarazo.

En las *portadoras crónicas del virus C de las hepatitis*, es difícil aconsejarlas si deben recibir un tratamiento específico antes de que se embaracen o tratarlas sólo si se embarazan. Esta es una decisión que deben tomar en conjunto la paciente y el especialista, el que debe informarla sobre los riesgos eventuales que correrán ella y su niño si se embaraza siendo portadora del virus C. Si la paciente prefiere ser tratada antes de embarazarse, ello la obliga a posponer su embarazo entre 9 y 24 meses después de iniciado el tratamiento, pero si éste es exitoso elimina el riesgo de transmisión al niño. Entre los datos que deben presentarse a la paciente están el que el tratamiento antiviral no siempre consigue una erradicación viral total, que en las portadoras crónicas el riesgo de transmisión vertical del virus *in utero* parece ser muy bajo, y también sería baja la tasa de transmisión perinatal. La lactancia materna no se asocia con transmisión de la infección por virus C al niño, excepto si hubiera heridas sangrantes en los pezones. No existe todavía profilaxis específica para el virus C.

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

intra parto mediante punciones del cuero cabelludo. La elección entre parto vaginal o cesárea ha tenido resultados contradictorios en cuanto al riesgo de contagio del niño.

Tal como ocurre en otras infecciones con virus hepatotropos, es prudente que un tratamiento con fármacos antivirales en embarazadas sea decidido y controlado por médicos con experiencia en el uso de estos fármacos: sus indicaciones, contraindicaciones, posología, duración del tratamiento, diagnóstico y manejo de sus riesgos y complicaciones.

Existen series pequeñas de pacientes con *cirrosis biliar primaria* (CBP) iniciada en edad juvenil, que se han embarazado. En ellas se ha descrito un aumento de la hiperbilirrubinemia durante el embarazo y, en casos previamente asintomáticos, se ha observado la aparición de un síndrome colestásico en el tercer trimestre, cuya evolución clínica y de laboratorio las ha catalogado inicialmente como “colestasis gravídica”. Sin embargo, si persisten el prurito y las anomalías bioquímicas durante semanas o meses después del parto, o reaparecen algunos meses después, deben estudiarse bioquímica, inmunológica e imagenológicamente, y probablemente se demostrará que cuando se embarazaron, cursaban ya con una cirrosis biliar incipiente, que se manifestó como un síndrome colestásico en el embarazo. En las embarazadas portadoras de una CBP existe mayor prevalencia de mortinatos y partos prematuros, y se debe aplicar la misma vigilancia obstétrica y médica que a las pacientes con colestasis gravídica. El ácido ursodeoxicólico ha mostrado eficacia sobre la evolución clínica y bioquímica de ambas enfermedades, sin efectos nocivos en los niños.

En pacientes con *hepatitis autoinmune* que se han embarazado, se han descrito “brotos” de la enfermedad en el primer trimestre del embarazo o post-parto, con acentuación de los síntomas y de las alteraciones del laboratorio; en cambio, ambas variables tienden a atenuarse durante el 2° y 3° trimestre. Se presentan mayores tasas de complicaciones obstétricas (cerca de 25%) que las embarazadas sanas. La mortalidad materna no parece aumentar, aún en pacientes que tengan ya una cirrosis inicial. El pronóstico fetal está ensombrecido por un mayor riesgo de mortinatos y partos prematuros. No se ha verificado aumento de malformaciones congénitas en los niños nacidos de estas madres, salvo si se han administrado análogos de las purinas para tratar la enfermedad materna, antes de saber que están embarazadas. Actualmente se recomienda vigilar la estabilidad de la enfermedad materna durante el embarazo, estar atentos al riesgo de brotes, especialmente post-parto y, si requieren tratamiento farmacológico, pueden utilizarse la prednisona, ciclosporina y tacrolimus, pero debe excluirse el micofenolato por el riesgo de sus efectos nocivos sobre el feto.

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

## **Hepatopatías específicas de la gravidez**

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

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

Entre 10 y 30% de las pacientes con hiperemesis gravídica intensa, pueden presentar compromiso hepático con una ictericia leve (hiperbilirrubinemia menor de 8 mg/dL, de predominio conjugada) y un aumento leve a moderado de las aminotransferasas séricas (habitualmente menor de 500 UI/L). Si han tenido un ayuno prolongado, puede encontrarse hipoprotrombinemia que se corrige con vitamina K. En casos aislados en que se tomó una biopsia hepática, ésta mostró una leve degeneración vacuolar centrizonal y escasa colestasis. Se desconoce la patogenia de las alteraciones hepáticas y no hay medidas específicas para corregirlas. El reposo y la sedación de las pacientes atenúan el cuadro y puede ser necesario un período breve de ayuno, con hidratación parenteral, para contrarrestar el efecto de vómitos persistentes. La ictericia y las anomalías del laboratorio hepático regresan rápidamente al cesar la hiperemesis y restituirse la alimentación oral. El diagnóstico diferencial debe plantearse, en primer lugar, con las hepatitis agudas, particularmente por virus A. En las enfermedades causadas por otros virus, particularmente el *Herpes simplex*, el examen físico puede revelar compromiso faríngeo, adenopatías múltiples y gran elevación de aminotransferasas séricas; su diagnóstico se confirma por la serología específica y responde bien a la terapia con aciclovir, cuyo uso no está restringido en la embarazada.

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

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

En las pacientes con inicio precoz del prurito (antes de la semana 33 de embarazo) y particularmente cuando tienen hiperbilirrubinemia, se ha detectado una esteatorrea subclínica, que puede afectar la nutrición materna dificultando la absorción intestinal

de vitaminas liposolubles, causando una hipoprotrombinemia por carencia de vitamina K, que aumenta el riesgo de hemorragias.

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

En Chile, en la década 1960 a 1970, se registró la prevalencia de CG más alta del mundo: 14% de las embarazadas atendidas en maternidades públicas, pero en los años recientes esta prevalencia ha tenido una caída notable, a menos de 2%, disminuyendo también su severidad clínica y bioquímica. Se desconoce la causa de la enfermedad. En su patogenia intervendrían las hormonas sexuales que aumentan progresivamente en el embarazo (estrógenos y progesterona) y/o sus metabolitos, en pacientes con una predisposición genética, incluso con relación étnica (mayor prevalencia en población mapuche). El factor genético que determina la predisposición metabólica interactuaría con factores ambientales, probablemente dietarios. Las fluctuaciones anuales y estacionales de la prevalencia de la CG en Chile y en otros países apoyan la idea de que algún(os) factor(es) ambiental(es) jueguen un rol importante en su patogenia.

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

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

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

En cambio, en las pacientes con prurito de comienzo precoz (antes de la semana 35) la administración oral de ácido ursodeoxicólico (15 a 20 mg/kg de peso, repartido en dos dosis diarias), atenúa el prurito en la mayoría de las pacientes, corrige las alteraciones bioquímicas hepáticas y permite prolongar el embarazo hasta su término normal (semana 37 o más), sin premadurez ni mortinatos. La tolerancia materna del ácido ursodeoxicólico es muy satisfactoria y no se han comprobado efectos adversos en la madre ni en el niño. El mecanismo íntimo de su acción se desconoce, pero se le asimila a su efecto benéfico en pacientes con colestasis crónicas, como la CBP. Se prefiere su uso en los casos de mayor severidad, especialmente los de comienzo precoz, en las pacientes con ictericia y en las que tienen antecedentes de mortinatos en embarazos previos afectados por CG. Los efectos benéficos del ácido ursodeoxi-

cólico en la CG fueron comunicados originalmente desde Chile (ver Referencia 5) y han sido apoyados recientemente por un meta análisis de la experiencia internacional (Referencia 8).

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

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

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

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

El HGAO es una emergencia médico-obstétrica. Su diagnóstico se puede plantear en base a la historia clínica y el examen físico y, en tal caso, basta una sospecha clínica bien fundamentada para que –aunque no se disponga todavía del laboratorio básico– se consiga la internación inmediata de la paciente en un hospital de nivel

terciario, que cuente con unidades de cuidados intensivos para adultos y para recién nacidos. La sobrevida materna y fetal dependen de la precocidad con que se interrumpa el embarazo, por lo cual debe tomarse esta decisión apenas se haya aclarado el diagnóstico y se hayan resuelto los problemas de manejo metabólico inmediato. Para una atención adecuada pre y post parto es prudente contar con la participación en equipo del obstetra, internista-hepatólogo, intensivista, anestesista, hematólogo y neonatólogo. Muchos obstetras prefieren interrumpir el embarazo por cesárea, aplicando anestesia general si hay trastornos graves de la coagulación. Entre las razones que fundamentan la interrupción inmediata del embarazo está que no se han comunicado casos en que la madre se haya recuperado antes del parto o la cesárea. En la mayoría de las pacientes, el parto da inicio a una mejoría paulatina de la madre, pero en algunos casos la enfermedad se ha desencadenado o agravado en el puerperio inmediato.

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

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

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

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

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

El compromiso hepático, sumado a las alteraciones circulatorias propias de la pre-eclampsia, puede provocar edema cerebral, coma, convulsiones, hemorragias y microinfartos cerebrales. Las formas graves de pre-eclampsia con compromiso he-

pático, se ven preferentemente en múltíparas “añosas”. En algunas series publicadas, hasta en un tercio de las pacientes, la pre-eclampsia se hizo evidente en los últimos días de su embarazo o en el puerperio inmediato.

El tratamiento de las pacientes con hepatopatía por pre-eclampsia es el que corresponde a la enfermedad de base (pre-eclampsia): reducir la hipertensión arterial, corregir las complicaciones metabólicas y hemorrágicas e interrumpir el embarazo a la brevedad posible, con todas las medidas que tiendan a proteger la sobrevivencia del niño. En los casos menos graves y con menos de 32 semanas de embarazo, es posible administrar corticosteroides para acelerar la maduración pulmonar fetal antes de inducir el parto.

### **Síndrome de HELLP**

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

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

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

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

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

1. Son más frecuentes en ambos extremos de la vida fértil de la mujer: en las primigestas jóvenes y en las gestaciones sobre los 35 años.
2. Son más frecuentes en los embarazos múltiples (gemelares) que en los únicos.
3. Hay un leve predominio de fetos con sexo masculino.
4. Aun cuando el cuadro clínico y de laboratorio inclinen el diagnóstico a una de estas enfermedades, es frecuente encontrar alteraciones sobreimpuestas de alguna de las otras, particularmente la hipertensión arterial y los trastornos de la coagulación.

## **Referencias**

1. Lee N, Saha S. Nausea and vomiting in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 309-34.
2. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133: 1106-12.
3. Qureshi W, Rajan E, Adler D, et al. ASGE guideline: Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 357-62.
4. Diav-citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 269-75.
5. Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2008; 47: 376-9.
6. Natarajan S, Thangaraj K, Eapen C, et al. Liver injury in acute fatty liver of pregnancy: possible link to placental mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Hepatology* 2010; 51: 191-200.
7. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 182-93.
8. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes H, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492-501.
9. Abildgaard U, Heimdahl K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166: 117-23.
10. Saha S, Manlolo J, McGowan CE, Reinert S, Degli Esposti S. Gastroenterology consultations in pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20: 359-63.



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

Las alteraciones de la inmunidad pueden ser primarias o adquiridas, las primeras, de aparición temprana, no tienen relevancia en el adulto.

Dentro de las adquiridas tenemos las secundarias al uso de fármacos que inhiben la inmunidad, especialmente utilizados en enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos y neoplasias; y las producidas por infecciones, especialmente por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH).

En este capítulo desarrollaremos principalmente los aspectos relacionados con el trasplante y con la inmunodeficiencia adquirida.

### **Trasplante**

La Corporación Nacional del Trasplante de Chile, registra 5.413 trasplantes de órganos sólidos entre 1993 y 2012. Cifra que indica un número importante de pacientes sometidos a múltiples esquemas de tratamiento con drogas inmunosupresoras.

En el manejo de los pacientes trasplantados se usan una larga lista de fármacos desde corticoides a distintos inmunomoduladores desde algunos antiguos hasta los más nuevos, todos ellos con capacidad de producir en mayor o menor grado complicaciones como la adquisición de infecciones del receptor.

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

Algunas infecciones pueden causar inmunocompromiso y destaca entre ellas el VIH. En esta enumeración de agentes inmunosupresores, sólo algunos de ellos por sí mismos son responsables directos de la aparición de agentes colonizadores de tubo digestivo, pero en muchos casos existe uso combinado de los fármacos descritos, lo que potencia también sus efectos indeseables.

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

Muchos patógenos, para sobrevivir, son capaces de atacar el sistema inmune del huésped. Esto junto a las condiciones basales de los pacientes (seniles, diabéticos, cirróticos, etc), pueden llevar a adquirir infecciones como una candidiasis esofágica, entre otras.

### **VIH/SIDA**

El aparato digestivo es uno de los sistemas más frecuentemente comprometidos por la enfermedad VIH/SIDA. No sólo tiene la más amplia gama de supresión inmunológica, sino que presenta el mayor espectro de manifestaciones en gastroenterología. Más aún, el diagnóstico de SIDA puede sospecharse, al identificar un patógeno gastrointestinal o una neoplasia.

### **Epidemiología**

En Chile, hasta el año 2008, se han notificado 20.099 casos de VIH/SIDA, con 6.102 fallecidos. Oficialmente se calcula que 2.000 personas contraen anualmente la infección y que 50.000 personas están infectadas con VIH, con una prevalencia de 0,2-0,3% en la población general.

En estudio necrópsico en pacientes con SIDA, el 82% presentaron lesión del aparato digestivo, 38% con más de un sitio afectado. Las afecciones ocurren en todos los segmentos del tracto digestivo, desde la boca al ano. Los principales responsables son patógenos oportunistas, los no oportunistas, la patología digestiva común, los tumores y la iatrogenia medicamentosa.

### **Clínica**

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

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

- Los síntomas y signos clínicos, aislados, muy rara vez serán claves para el diagnóstico.
- Las maniobras no invasivas, como el examen de deposiciones, deben preceder a las invasivas y el paso a instancias diagnósticas mayores deberá estar definido por la severidad de los síntomas.
- Las infecciones múltiples son frecuentes.
- Algunos diagnósticos probables pueden predecirse, basados en el grado de inmunocompromiso. Como ejemplo, patógenos entéricos comunes, son causa probable de síntomas digestivos en pacientes con CD4 menor de 200/mm<sup>3</sup>, mientras que Citomegalovirus (CMV), hongos, *M. avium*, o protozoos son frecuentes en pacientes con CD4 menores de 100/mm<sup>3</sup>.
- Las manifestaciones gastrointestinales en etapas tardías del SIDA, generalmente forman parte de una infección sistémica (Citomegalovirus o *Micobacterium avium*).
- Las neoplasias que frecuentemente se presentan con síntomas digestivos son linfomas, sarcoma de Kaposi y carcinoma anal.

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

### **Odinofagia y disfagia**

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

### **Leucoplaquia vellosa**

Es infección oportunista asociada al virus de Epstein-Barr (VEB). Compatible con otras causas de inmunosupresión y en inmunocompetentes con estado de inmunosu-

presión local y transitorio por infecciones o uso de esteroides tópicos. Son lesiones de color blanco grisáceo bilaterales en los bordes laterales de la lengua, que no se desprenden con el raspado. El diagnóstico se confirma por la presencia del VEB.

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

### ***Candidiasis***

Infección oportunista responsable de 50-80% de los síntomas esofágicos en algún momento de la enfermedad. En su mayoría corresponde a *Candida albicans*. Sus síntomas cardinales son odinofagia, la disfagia y el ardor retroesternal. En la endoscopia se observan exudados blanquecinos, placas pseudomembranosas que van desde lesiones pequeñas hasta cubrir extensas superficies.

El exudado en la cavidad bucal puede ser predictiva de esofagitis por *Candida*, causa más común de disfagia en estos casos y es detectada por endoscopia en más del 64% de pacientes sintomáticos.

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

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

Debe tratarse precozmente, no por complicaciones infrecuentes como hemorragia y estenosis, sino porque agravan la desnutrición y el estado general al disminuir la ingesta de alimentos.

El tratamiento más efectivo de la candidiasis esofágica es el fluconazol. De usarlo empíricamente se recomienda una dosis de carga de 200 mg, seguida de 100 mg/día por 14 a 21 días. Esta terapia debe controlarse; si a las 72 h los síntomas persisten, debe practicarse una endoscopia. En caso de refractariedad al fluconazol después de una semana, puede utilizarse voriconazol, posaconazol por vía oral o por vía intravenosa equinocandinas (capsosungina, micafungina, anidulafungina) o finalmente, anfotericina B.

Aunque itraconazol en solución (200 mg/día), es tan efectivo como fluconazol, no debe usarse porque produce náuseas en 10% de los pacientes; en comprimidos es mejor tolerado, pero es de absorción variable y es un potente inhibidor de citocromo P450.

### ***Candidiasis en pacientes no SIDA***

La candidiasis orofaríngea (CO) o algorra es una infección común en lactantes, ancianos con prótesis dentales, pacientes con antibioterapia, quimioterapia y radioterapia de cabeza y cuello, pacientes con xerostomía y aquellos tratados con corticoides inhalatorios para el asma.

Existen dos formas principales de CO, pseudomembranosa (más común), con placas en la mucosa bucal, paladar, lengua o faringe; y la forma atrófica, también llamada estomatitis, que se localiza bajo las prótesis dentales, caracterizadas por eritema, sin placas. También puede producirse queilitis o perleche, una fisuración en un ángulo de los labios. El tratamiento de elección es local, con dosis de 200.000 UI de nistatina por 4 veces al día.

La candidiasis esofágica se presenta con odinofagia o dolor al deglutir. Los pacientes generalmente localizan su dolor a un área circunscrita retroesternal. Se observa en pacientes con neoplasias, especialmente hematológicas. El tratamiento nunca es local y debe hacerse con terapia sistémica como se describió en SIDA.

### ***Esofagitis por virus Herpes simplex***

Representa el 14% de las esofagitis en los pacientes con SIDA y muchas veces se asocia a *Candida* y CMV. Es más dolorosa que la por *Candida*, con dolor retroesternal constante, odinofagia y disfagia. Un tercio presenta lesiones en la mucosa oral. El sangrado es frecuente, puede haber sobreinfección, estenosis, fistulas a vía respiratoria, hasta infección diseminada. El diagnóstico se efectúa mediante biopsias y cultivos. Las recidivas son frecuentes.

El tratamiento se basa en aciclovir 400 mg oral (si ello es posible), 5 veces al día entre dos y tres semanas. En caso de terapia ev indicar 5 mg/kg cada 8 h por 7 a 14 días. En cepas resistentes se puede utilizar vía oral valaciclovir o famciclovir. Para terapia intravenosa se recomienda foscarnet.

### ***Esofagitis por Citomegalovirus***

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

Las terapias indicadas son ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h por dos a tres semanas o foscarnet 90 mg/kg por dos semanas. Ante falla en la respuesta a alguno de ambos, debe indicarse terapia combinada. Utilizar cidofovir asociado a probenecid en falla a la terapia combinada. Estos fármacos requieren de manejo cuidadoso por efectos colaterales renales.

### ***Diarrea***

Problema frecuente en pacientes con enfermedades inmunodepresoras. El espectro etiológico (Tabla 1) difiere de los pacientes con diarrea y sistema inmune normal, especialmente porque los agentes oportunistas son causales frecuentes. Además, algunas condiciones, tales como enfermedad del injerto contra el huésped intestinal, o enterocolitis neutropénica, sólo se producen en estos pacientes.

Revisaremos las etiologías más importantes en estos pacientes, que comprenden causas infecciosas y no infecciosas de diarrea en el contexto de la infección por VIH. Asimismo, se señalan causas de diarrea en situaciones específicas, por ejemplo, después del trasplante de las células madre hematopoyéticas o el de órganos sólidos,

la diarrea inducida por fármacos inmunosupresores y la diarrea en síndromes de inmunodeficiencia congénita.

**Diarrea en paciente VIH/SIDA**

El tracto gastrointestinal desempeña un papel importante en el VIH, ya que casi todos los sujetos infectados desarrollan complicaciones gastrointestinales durante el curso de su enfermedad. Antes de la terapia antirretroviral (HAART), la diarrea, que aumenta en frecuencia y gravedad a medida que la función inmune se deteriora, complicaba el curso clínico del 40 a 80% de los infectados por el VIH.

Actualmente, la diarrea crónica se observa en pacientes VIH/SIDA no diagnosticados y es de gran importancia tener presente, en el estudio y manejo de este tipo de pacientes, la posibilidad de padecer de este tipo de inmunocompromiso, especialmente ante la presencia de ciertos agentes infecciosos.

**Infecciones parasitarias**

Describiremos las parasitosis más frecuentes de acuerdo con Tabla 1.

**Cryptosporidiosis**

*Cryptosporidium* spp son protozoos intracelulares que infectan el epitelio del tracto gastrointestinal, la mayoría de las infecciones humanas son causadas por *C. hominis* y *parvum*, que afectan a los individuos inmunocomprometidos o niños pequeños inmunocompetentes.

Generalmente compromete al intestino delgado y la clínica varía de una diarrea autolimitada en inmunocompetentes, a enteritis grave prolongada en individuos inmunocomprometidos. Muy ocasionalmente, *Cryptosporidium* afecta el epitelio respiratorio o el tracto biliar.

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

El diagnóstico se establece mediante exámenes de deposiciones utilizando tinciones específicas (ver capítulo correspondiente), o biopsias de intestino delgado.

Actualmente, no existe terapia disponible.

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

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>Bacterias</b>     | <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>Escherichia coli</i> patogénica                 |
| <b>Mycobacterias</b> | <i>Mycobacterium avium</i> complex, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>   |
| <b>Parásitos</b>     | <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cystoisospora belli</i> , <i>G. lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> |
| <b>Virus</b>         | Citomegalovirus, Adenovirus, Rotavirus, Norovirus, <i>Herpes simplex</i> , VIH  |
| <b>Hongos</b>        | Microsporidios, <i>Histoplasma</i> , <i>Candida</i> spp   |
| <b>Otros</b>         | Enterocolitis neutropénica  |

### ***Strongiloidiasis***

Es una parasitosis casi inexistente en nuestro país y se observa en pacientes procedentes de zonas endémicas (tropicales y subtropicales). Corresponde a la infección por el nematode *Strongyloides stercoralis*, que ingresa al organismo por la piel y luego de un complejo ciclo se instala en el intestino delgado. En inmunocomprometidos puede producir un síndrome de hiperinfección, que se caracteriza por un compromiso general, en que larvas afectan cerebro, hígado y especialmente pulmones, y ellas al estar acompañadas de bacterias producen sepsis, meningitis y neumonías.

El diagnóstico se basa en el parasitológico de deposiciones, hemograma (eosinofilia) y serología de *S. stercoralis*. En caso de hiperinfección buscar larvas en expectoración.

El tratamiento es ivermectina en dosis de 200 mg/kg oral una vez al día por 1 a 2 días. En el síndrome de hiperinfección, la ivermectina se recomienda administrar diariamente hasta resolución de los síntomas.

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

Infección por *Cystoisospora belli* (antes *I. belli*) comúnmente tiene un curso relativamente benigno y autolimitado en inmunocompetentes. En inmunocomprometidos, puede producir diarrea crónica severa. Su diagnóstico implica buscar infección por VIH (ver capítulo de Parasitosis intestinales).

### ***Infecciones bacterianas***

Aunque los pacientes VIH/SIDA no tienen mayor riesgo de diarrea aguda por agentes bacterianos, en comparación con los sanos, la diarrea causada por patógenos comunes (*Salmonella* y *Campylobacter jejuni*) es más severa que en los no VIH. *Clostridium difficile* se ha informado que es el más común de los agentes causantes de diarrea en los infectados por VIH.

### ***Campylobacter spp***

La infección del torrente sanguíneo por *Campylobacter* es una rara condición que ocurre en pacientes con hipogammaglobulinemia, VIH/SIDA (pre HAART), cáncer y trasplantados. Esta bacteriemia tiene origen intraabdominal en 70% de los casos. Los pacientes sufren de fiebre como el signo clínico más común, seguido por dolor abdominal y diarrea.

### ***Salmonella spp***

Infección del torrente sanguíneo por *Salmonella* no *tiphy* se ha descrito en trasplantados hepáticos y renales. Además, se ha observado enteritis febril, que difiere de la observada en inmunocompetentes donde generalmente la infección es afebril.

### ***Chlamydia trachomatis***

En paciente VIH/SIDA se observa rectocolitis ulcerosa imitando el cuadro clínico de la enfermedad de Crohn. Rara vez se presenta infección de mucosa intestinal por linfogranuloma venéreo que es causada por variantes serológicas L1 a L3. El diagnóstico se establece por cultivos de deposiciones y hemocultivos, debido a la alta tasa de bacteriemia en estos pacientes.

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

### ***Mycobacterium spp***

*M. tuberculosis* y no tuberculosas (por ejemplo, *Mycobacterium avium*) puede causar infecciones gastrointestinales que se presentan con diarrea asociada al VIH en inmunosupresión. Aunque la tasa de infección por el complejo *M. avium* (MAC) ha disminuido en la era HAART, los pacientes con recuentos bajos de CD4 mantienen un alto riesgo. La presentación clínica de MAC incluye fiebre, pérdida de peso, fatiga y diarrea acuosa (sin leucocitos fecales). Puede acompañarse de malabsorción, linfadenopatía, anemia y alza de enzimas hepáticas. Generalmente se reporta entre 25 y 33% de los pacientes con infección gastrointestinal por MAC. Se afecta principalmente el tracto gastrointestinal superior (por ejemplo, el duodeno), observando a la endoscopia, múltiples nódulos mucosos o parches amarillentos, menos comunes son las úlceras, edema, eritema, lesiones aftosas o estenosis. Las biopsias endoscópicas pueden mostrar macrófagos cargados de bacilos alcohol ácido resistente. El MAC también puede ser detectado por hemo y coprocultivos.

En MAC diseminado se recomienda claritromicina (500 mg dos veces al día) más etambutol (15 mg/kg una vez al día) con o sin rifabutina (300 mg una vez al día), esta combinación reduce la mortalidad. Alternativa es azitromicina (500-600 mg una vez al día) más etambutol (15 mg/kg al día). Fluoroquinolonas (moxifloxacino 400 mg una vez al día o levofloxacino 500-750 mg una vez al día) más etambutol y rifabutina, se han sugerido para resistencia a claritromicina.

Pacientes con  $< 50$  CD4/mm<sup>3</sup> están en mayor riesgo de infección por MAC y deben recibir profilaxis con azitromicina (1.200 mg una vez por semana) o claritromicina (500 mg dos veces al día). La profilaxis se detiene si el recuento de CD4 aumenta a más de 100/mm<sup>3</sup>.

### ***Clostridium difficile***

Agente infeccioso tratado en capítulo Diarrea asociada a antibióticos.

### ***Infecciones virales***

Existe un gran número de virus (Astrovirus, Picornavirus, Calicivirus, Adenovirus) que han sido implicados en la etiología de la diarrea asociada al VIH. El principal virus implicado es el CMV que se detallará más abajo.

### ***Citomegalovirus***

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

La enfermedad gastrointestinal por CMV es causa importante de morbilidad y

mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, el diagnóstico en una etapa temprana es esencial, puede ser confirmado por biopsia endoscópica incluyendo tinciones inmunológicas. Este cuadro puede afectar a cualquier porción del tracto gastrointestinal, pero generalmente se presenta como colitis con síntomas que van desde fiebre baja, pérdida de peso, anorexia y dolor abdominal a la diarrea sanguinolenta. La colitis fulminante es la manifestación clínica más grave.

La colonoscopia, examen fundamental, puede mostrar eritema irregular, edema, erosiones y ulceraciones de la mucosa.

El ganciclovir (5 mg/kg iv. dos veces al día durante al menos 3 semanas) es el tratamiento de elección, sin embargo, foscarnet (90 mg/kg iv dos veces al día durante 3-6 semanas) tiene la ventaja de ser menos supresor de la médula ósea.

### **Norovirus**

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

En contraste con inmunocompetentes, que por lo general tienen síntomas autolimitados sólo por unos días, la infección por Norovirus causa gastroenteritis prolongada y grave en inmunocomprometidos. La infección puede ser persistente en receptores de trasplantes renales y aún estar presente en ausencia de síntomas.

El diagnóstico se realiza con PCR de muestras fecales.

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

### **Infecciones por hongos**

#### ***Histoplasmosis***

Los hongos como *Candida* pueden ser aislados en deposiciones de pacientes VIH, sin embargo, su rol como causante de diarrea es incierta. La infección diseminada por *Histoplasma capsulatum*, la micosis endémica más común en personas con VIH, puede afectar el tracto gastrointestinal provocando diarrea. El riesgo de desarrollar histoplasmosis, así como la gravedad de la enfermedad aumenta a medida que caen los recuentos de CD4. La fiebre y dolor abdominal se presentan en aproximadamente el 70% de los pacientes, mientras que la baja de peso y diarrea en menos del 50%. El compromiso gastrointestinal se asocia frecuentemente con histoplasmosis pulmonar y hepática. El diagnóstico debe plantearse ante pacientes VIH con complicaciones como obstrucción gastrointestinal, sangrado, perforación, masa abdominal, hepatoesplenomegalia, o síntomas gastrointestinales acompañados de pérdida de peso o fiebre. El diagnóstico se basa en cultivo de deposiciones, orina, sangre u otras muestras de tejido; o búsqueda de antígenos (suero y orina) de *Histoplasma* o examen histopatológico de muestras de tejido gastrointestinal.

Se trata con anfotericina B (3 mg/kg al día durante 1-2 semanas), seguido por vía itraconazol oral (200 mg 3 veces al día durante 3 días), seguido de 200 mg dos veces al día durante al menos 12 meses.

### ***Microsporidiosis***

Los microsporidios fueron clasificados como hongos. Pueden afectar a pacientes VIH/SIDA, trasplantados, niños, viajeros y personas de edad avanzada. *Enterocytozoon bieneusi* e *intestinalis* son las especies más importantes en el humano. En aproximadamente 50% de los pacientes con SIDA con diarrea crónica, puede identificarse microsporidios como el organismo causante.

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

El diagnóstico se basa en tinciones argénticas de muestras de deposiciones, la microscopía electrónica y las biopsias del intestino delgado. Otros métodos son el PCR en biopsias, aspirados duodenales, deposiciones y orina; y de detección antigénica por inmunofluorescencia y ELISA.

El único fármaco disponible es el albendazol (400 mg dos veces al día durante 3 semanas), que es eficaz para *E. intestinalis*.

Lamentablemente, a un grupo importante de pacientes con diarrea e inmunosupresión no se les logra determinar la etiología y se debe recurrir al uso de antibioterapia empírica con quinolonas y metronidazol.

### ***Otros mecanismos no infecciosos***

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

### ***Diarrea después de un trasplante de células madres y después de trasplante de órganos sólidos***

La diarrea después de un trasplante de células madres es un problema común y grave y merece consideraciones especiales de diagnóstico diferencial. Además de incrementar las tasas de infecciones gastrointestinales, la diarrea puede ser el resultado del daño en la mucosa causada por el tratamiento mieloablativo, los efectos secundarios de los medicamentos y enfermedad de injerto contra huésped intestinal.

Después del trasplante de células madres, la enfermedad de injerto contra huésped es la causa más común de diarrea.

La diarrea infecciosa luego del trasplante alogénico de células madres está presente entre 30 y 40% de los pacientes, lo que contribuye a una mayor mortalidad. Los agentes infecciosos involucrados son *C. difficile*, Adenovirus, Rotavirus, Norovirus, y Coxsackie virus.

En la diarrea post trasplante de órgano sólido, CMV y *C. difficile* son causas más frecuentes; y rara vez los parásitos y hongos.

La enfermedad de injerto contra huésped intestinal después del trasplante alogénico de células madre, es la causa más común de diarrea en este grupo de pacientes. Por lo general ocurre luego de 15 días del trasplante y es causado por las células inmunitarias trasplantadas de un donante genéticamente diferente, que reconocen al tejido del receptor como extraño, lo que conduce a una reacción inmune. En pacientes que desarrollan erupciones en la piel y alteraciones de las pruebas hepáticas, el diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped intestinal es muy probable y puede resultar en una diarrea acuosa de alto volumen, con enteropatía perdedora de proteínas y diarrea con sangre que puede llegar a requerir transfusiones.

El diagnóstico se establece por hallazgos histológicos de biopsia intestinal. Debe intentarse biopsias rectales, a pesar que el compromiso puede ser sólo en íleon terminal. En las formas leves la mucosa puede parecer normal o mostrar sólo edema, mientras que en los casos moderados hay edema, eritema y erosiones aftoideas.

El tratamiento se basa en uso de glucocorticoides como metilprednisolona, dependiendo de la severidad y del peso corporal entre 2 a 20 mg/kg por día, con la subsiguiente disminución después de 5 días. Tratamientos de segunda línea incluyen ciclosporina (inicialmente 3-5 mg/kg iv; 10-15 mg/kg oral), globulina antitimocito (2,5 mg/kg en días alternos durante 6 dosis), budesonida (9 mg por día) y agentes bloqueantes del TNF o una combinación de estos agentes.

### ***Enterocolitis neutropénica***

Es un síndrome en pacientes neutropénicos que se caracterizan por dolor abdominal y fiebre. Se observa principalmente después de quimioterapia, pero también pueden desarrollarse en otras condiciones asociadas con la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500). La frecuencia es de aproximadamente 5% en receptores de quimioterapia de alta dosis para tumores sólidos y hematológicos. La patogenia no está aclarada, se plantea que el daño de la mucosa por los quimioterapéuticos, conduce a la infiltración de bacterias en la pared intestinal y necrosis. La inflamación está casi siempre presente en el ciego, pudiendo comprometerse el íleon terminal y otras partes del intestino delgado y del colon.

El dolor suele localizarse en el cuadrante inferior derecho y la diarrea con o sin sangre es común. La mortalidad es alta por sepsis o perforación intestinal. El diagnóstico debe ser considerado en pacientes con una tomografía axial de abdomen que muestre engrosamiento y dilatación del ciego u otros segmentos intestinales.

Los pacientes sin complicaciones deben tratarse de forma conservadora, incluyendo antibioterapia de amplio espectro, nutrición parenteral total y factor estimulante de colonias de granulocitos. La hemicolectomía derecha se practica en pacientes con complicaciones como perforación o sangrado con falla de tratamiento conservador.

### ***Colitis por síndrome del cordón***

Se ha descrito un cuadro de diarrea crónica luego del trasplante de células madres de sangre del cordón umbilical y ello ocurre en 11% de los pacientes. Se acompaña de pérdida de peso y fiebre.

El tratamiento es metronidazol y una fluoroquinolona por 10 a 14 días.

### ***Diarrea inducida por drogas***

Diversos fármacos pueden producir diarrea como el micofenolato mofetil, la ciclosporina A, tacrolimus o sirolimus.

### **Síntomas anorrectales**

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

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

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

### ***Neoplasias***

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

### ***Cáncer anal***

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

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

El tratamiento es la quimiorradioterapia combinada con mitomicina C y 5-fluorouracilo.

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

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

- a) Clásica que afecta a hombre de tercera edad del Mediterráneo y de origen judío.
- b) Africana, de la región del sub-Sahara y no está asociado a inmunodeficiencia.
- c) Asociada a trasplante de órganos, a menudo como consecuencia de transmisión de KSHV a través del injerto a un huésped inmunocomprometido.
- d) Epidémica o SK asociado a SIDA. Es el tumor más frecuente en infectados con VIH. En USA, es 20.000 veces más común que en la población general y 300 veces más frecuente que en otros inmunosuprimidos. Tiene un curso clínico variable desde una enfermedad mínima, presentándose como un hallazgo incidental, a un crecimiento explosivo originando morbilidad y mortalidad significativa.

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

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

El tracto gastrointestinal está comprometido, desde el diagnóstico inicial, en 40% de los pacientes con SK y sobre 80% en las autopsias, a veces en ausencia de enfermedad cutánea. Las lesiones gastrointestinales pueden ser asintomáticas o causar: pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas y vómitos, hemorragia digestiva alta o baja, malaabsorción, obstrucción intestinal o diarrea.

Las lesiones de Kaposi, en general, son fácilmente reconocibles por el endoscopista, por tratarse de nódulos hemorrágicos, ya sea aislados o confluentes ubicados en cualquier porción del tubo digestivo.

Las biopsias pueden no demostrar el SK, ya que las lesiones tienden a ser submucosas. Lesiones de alto grado se asocian con invasión y diseminación.

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

### ***Colangiopatía asociada a SIDA***

Síndrome de obstrucción biliar que se produce por una infección asociada a estrechez del tracto biliar en pacientes con recuento de CD4 menores de 100/mm<sup>3</sup>. Si bien en principio se relacionó a *Cryptosporidium* como el patógeno más frecuentemente asociado, en los últimos tiempos, se ha agregado una lista de alrededor de 30 gérmenes involucrados que incluyen bacterias, virus, protozoos y hongos. La vía biliar intrahepática es la más comprometida. Los síntomas son dolor epigástrico e

hipocondrio derecho y diarrea. Fiebre e ictericia son menos comunes. La intensidad del dolor abdominal es proporcional a la intensidad de la obstrucción, es así como el dolor abdominal muy intenso es señal de estenosis papilar.

El diagnóstico se efectúa por colangio-resonancia, colangiografía endoscópica y la ecotomografía abdominal es costo efectivo con una buena sensibilidad.

A pesar de existir evidencias de tratarse de una entidad infecciosa, ningún tratamiento médico contra los agentes involucrados ha tenido efecto. El tratamiento es endoscópico, efectuando papilotomía y/o instalación de stents en áreas estenóticas. Adicionalmente, se puede recomendar el uso de ácido ursodesoxicólico en pacientes con estenosis ductal intrahepática y alteración de pruebas de función hepática.

## Referencias

1. Corporación Nacional del Trasplante. Estadísticas nacionales. En <http://www.trasplante.cl/estadisticas.html> (conexión 18-4-2013).
2. Ministerio de Salud, Chile. Guía clínica síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA. 2010. En <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/7220fdc4340c44a9e04001011f0113b9.pdf> (conexión 5-5-2013).
3. Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the immunocompromised patient. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 677-701.
4. Bock K, Green K. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 2012; 367: 2126-32.
5. Landy J, Al-Hassi H, McLaughlin S, et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 409-15.
6. Ferrara J, Levine J, Reddy P, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373: 1550-61.
7. Holmberg L, Kikuchi K, Gooley T, et al. Gastrointestinal graft-versus-host disease in recipients of autologous hematopoietic stem cells: incidence, risk factors, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 226-34.
8. Dávila M. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 44-7.
9. Herrera A, Soriano G, Bellizzi A, et al. Cord colitis syndrome in cord-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2011; 365: 815-24.
10. Gao Y, Chin K, Mishriki Y. AIDS cholangiopathy in an asymptomatic, previously undiagnosed late stage HIV-positive patient from Kenya. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 465895.



# — ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO —

*Dra. María Teresa Vergara Albarracín*

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como el flujo retrógrado del contenido gastroduodenal en el esófago u órganos adyacentes, lo que da como resultado un variado espectro de síntomas, con o sin daño tisular.

Esta patología constituye uno de los desórdenes crónicos más frecuentes en la práctica clínica y su fisiopatología claramente es multifactorial.

## **Fisiología y fisiopatología**

Aún cuando los individuos normales experimentan en algunas ocasiones reflujo gastroesofágico “fisiológico”, la existencia de mecanismos antirreflujo naturales constituyen una barrera altamente eficiente entre esófago y estómago.

El mecanismo valvular está conformado por el esfínter gastroesofágico (EGE), diafragma, ángulo de His, válvula de Gubaroff y la membrana freno-esofágica; y por el clearance esofágico facilitado por la peristalsis y la producción de saliva.

### ***Peristalsis***

Entre 40-50% de los pacientes con ERGE tienen peristalsis normal y sólo en 20% la dismotilidad es severa. Esto último condiciona que el material refluído esté por tiempo prolongado en contacto con la mucosa y sea capaz de alcanzar más a menudo el esófago superior y la faringe. Estos pacientes son propensos a injurias severas de la mucosa (Barrett) y síntomas extra esofágicos frecuentes como la tos.

### ***Esfínter gastroesofágico***

La presencia de un EGE efectivo, entendido como aquel que tiene una presión de reposo adecuada y un largo total e intraabdominal normal, no es suficiente para evitar el RGE. Fisiológicamente se explica por la existencia de períodos de relajaciones transitorias del EGE en sujetos normales, en el que la distensión gástrica probablemente juega un rol. El mecanismo por el cual estos eventos de reflujo son percibidos no está aún claro.

Cuando estas relajaciones son más frecuentes y prolongadas, pueden contribuir a la enfermedad por reflujo, fenómeno que explicaría el 40% de los pacientes con ERGE y EGE con presión normal.

### ***Diafragma***

La crura diafragmática constituye una importante protección contra el reflujo inducido por un súbito aumento de la presión intraabdominal, mecanismo que está alterado ante la presencia y tamaño de una hernia hiatal.

Actualmente, está bien definido que el RGE y la hernia hiatal pueden existir en forma independiente, sin embargo, se reconoce que esta última por sí sola, puede disruptor los mecanismos antirreflujo naturales y, por lo tanto, es considerada un factor independiente de ERGE.

### ***Aumento de la gradiente de presión tóraco-abdominal***

El vaciamiento gástrico anormal también puede contribuir a la ERGE por aumento de la presión intragástrica.

### ***Mecanismos de la percepción del reflujo en la ERGE***

Los pacientes con reflujo a menudo no tienen exposición ácida excesiva, y pacientes con ERGE severo a menudo no tienen síntomas. Entender por qué diferentes tipos de reflujo inducen síntomas en diferentes pacientes es vital para abordar las carencias existentes en el tratamiento de los pacientes con ERGE.

Estudios muestran que los pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva (ENE) tienen menos episodios de reflujo ácido y, por lo tanto, menos exposición al ácido que pacientes con esofagitis por reflujo, sin embargo, estos pacientes son capaces de percibir estímulos menos intensos debido a una mayor sensibilidad esofágica. Otras características del reflujo, distintas al ácido, como la presencia de bilis, pepsina, líquido, gas, la extensión proximal o volumen del reflujo, pueden también contribuir a los síntomas de percepción.

Los factores que contribuyen a mayor sensibilidad esofágica pueden incluir la función de la barrera mucosa, sensibilidad esofágica mediada vía central y periférica.

Una mayor comprensión en el mecanismo de percepción del reflujo puede llevar hacia estudios dirigidos y a comprender otros factores predisponentes, tales como los celulares, moleculares y genéticos.

El concepto de la ERGE ha sufrido un cambio importante por la distinción de diferentes fenotipos de la enfermedad, expresados en grupos bien definidos:

- Enfermedad por reflujo no erosiva: presencia de síntomas sin lesiones de la mucosa.
- Enfermedad erosiva (EE): presencia de erosiones.
- Esófago de Barrett (EB).

La ENE es la más frecuente en la comunidad y los pacientes difieren en las características demográficas de aquellos con EE, principalmente en la distribución por sexo, índice de masa corporal y prevalencia de hernia hiatal (HH). Fisiológicamente estos pacientes tienden a tener una presión normal del esfínter esofágico inferior (EEI), anomalías leves de la motilidad del cuerpo esofágico, menor perfil de exposición al ácido y menor exposición nocturna a éste. En la ENE la respuesta con dosis estándar de inhibidores de bomba de protones (IBP) es 20-30% menor que en los pacientes con EE.

No es claro si la inflamación es causa o consecuencia de la ERGE. Evidencias muestran que la esofagitis está asociada con dismotilidad del cuerpo esofágico, sin embargo, no es claro si esto sería la causa o el efecto.

### **Epidemiología**

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

## Factores de riesgo

### *Ambientales*

- Tabaco: se ha confirmado una estrecha relación entre la aparición de síntomas de ERGE y el inicio de este hábito, así como entre exfumadores y fumadores activos.
- Café: factor menos estudiado y con resultados contradictorios.
- Alcohol: algunos estudios describen una relación más evidente entre la ERGE y su consumo; en otros, no hay diferencia significativa entre bebedores y no bebedores. Quizás la explicación sea la cantidad de alcohol ingerida como punto de corte.
- Fármacos: muchos medicamentos han sido implicados en el desarrollo de los síntomas de la ERGE y parece estar claro para los anticolinérgicos. También se ha demostrado relación con el consumo de nitratos y corticoides e inversamente con los anticonceptivos orales y la terapia sustitutiva hormonal.

### *Demográficos*

- Edad: se ha descrito que a mayor edad los síntomas son más leves, sin embargo, esto se ha asociado a la presencia de esofagitis más severa.
- Género: se ha observado similar prevalencia de pirosis en hombres y mujeres. Estudios endoscópicos muestran que el sexo masculino sería un factor de riesgo para esofagitis.
- Obesidad: la severidad de la ERGE está asociada con el IMC, lo cual sugiere que la obesidad juega un rol independiente en la fisiopatología del reflujo, principalmente a través del aumento de presión intraabdominal.
- Genética: trabajos en población pediátrica sugieren una alta concordancia en la prevalencia de la ERGE entre gemelos homocigotos (42%) vs heterocigotos (26%). Se ha descrito un locus en el cromosoma 13 relacionado con ERGE que no ha sido confirmado en adultos.
- *Helicobacter pylori* (Hp): La asociación de la ERGE y Hp es controversial. Algunos argumentan que la infección juega un rol en la prevención del reflujo ya que altera la naturaleza del material refluído. La gastritis inducida por Hp que compromete el cuerpo y el antro gástrico, disminuye la masa de células parietales, reduce la secreción gástrica y eleva el pH gástrico. Otros autores no encuentran relación entre la infección y la enfermedad esofágica.

## Presentación clínica

Los pacientes con ERGE pueden ser diagnosticados solamente por los síntomas o por exámenes que demuestren el reflujo del contenido del estómago, el daño tisular o las complicaciones.

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

Muchos pacientes que padecen ERGE son asintomáticos. Se observa especial-

mente en personas mayores, probablemente por la reducción de la acidez gástrica, la infección crónica por Hp o disminución de la percepción del dolor.

## Exámenes diagnósticos

### *Endoscopia*

En la práctica clínica, la endoscopia se reserva para evaluar los pacientes que tienen síntomas de alarma, sospecha de complicaciones de ERGE y para seguimiento del esófago de Barrett. Se han usado múltiples clasificaciones para la EE siendo la de Los Ángeles la más ampliamente aceptada. Esta focaliza su descripción en la “rotura de la mucosa (mucosal break)” como la mínima lesión.

### *Esofagitis. Clasificación endoscópica de Los Ángeles*

| Grado | Hallazgo endoscópico  |
|-------|---|
| A     | Una o más lesiones longitudinales que no confluyen y no superan los 5 mm                      |
| B     | Por lo menos una lesión longitudinal mayor de 5 mm, no confluye                               |
| C     | Lesiones longitudinales que no confluyen, pero comprometen menos del 75% de la circunferencia |
| D     | Lesiones que confluyen y comprometen por lo menos el 75% de la circunferencia                 |

El uso de nuevas tecnologías como las “tinciones electrónicas”, permite realzar el contraste entre la mucosa esofágica y gástrica, mejorando la visualización de la unión gastroesofágica y permite evaluar los cambios en la microvasculatura de la zona. Un estudio prospectivo reciente ha evaluado el uso de NBI para diferenciar esofagitis erosiva de ENE y controles.

### *Biopsia de esófago*

La biopsia del esófago ha tenido un rol variable en la evaluación de la ERGE. En la práctica clínica generalmente no se realiza en presencia de una esofagitis clásica por reflujo, a menos que sea necesario excluir neoplasia, infección, injuria por fármaco o esofagitis eosinofílica.

Actualmente, la primera indicación de biopsia esofágica es la confirmación de un esófago de Barrett.

La microscopia electrónica de las biopsias esofágicas sugiere que la presencia de dilatación de los espacios intercelulares (DEI) puede ser un marcador temprano de injuria tisular en ENE. Sin embargo, falta aún por definir parámetros histológicos definitivos de la DEI para el RGE. Los parámetros histológicos tales como la hiperplasia de células basales y la elongación de las papilas han probado menos sensibilidad y especificidad para la ERGE, pero pueden jugar un rol al ser usado en combinación con la DEI.

### *Monitorización del pH esofágico*

Es el test estándar para establecer reflujo patológico. Los episodios de reflujo ácido son definidos por una caída del pH bajo 4. El límite máximo normal del tiempo

total con pH bajo 4 es de 4-5,5%. La sensibilidad del pH de 24 h, en presencia de esofagitis moderada a severa se aproxima a 90%, con especificidad de 85-100%. Se puede detectar valor de exposición al ácido normal hasta en la tercera parte de los pacientes con ERGE y endoscopia normal.

Las indicaciones clínicas del test incluyen:

- Antes de la funduplicatura en presencia de reflujo patológico en pacientes con endoscopia normal.
- Después de cirugía anti-reflujo, si persiste la pirosis.
- Pacientes con síntomas de reflujo, endoscopia normal que no responden a tratamiento con IBP.
- Pacientes en los que se sospeche manifestaciones extra esofágicas de la ERGE.

Actualmente se cuenta con dos avances tecnológicos:

- Registro de pH inalámbrico (cápsula Bravo) que dentro de sus ventajas está la tolerabilidad del paciente y permitir registros por períodos prolongados de 2 a 4 días. Sin embargo, se debe destacar que el sistema falla en 15%, por el desprendimiento prematuro de la cápsula.
- Combinación de la impedancia intraluminal multicanal con sensores de pH, que permiten la diferenciación entre un bolo anterógrado y retrógrado así como entre un reflujo líquido o por gas. La incorporación de sensores de pH permite la detección simultánea de contenido ácido.

La monitorización conjunta de impedancia y pH se considera como el estándar futuro para la detección y monitorización del reflujo, así como para establecer la correlación entre síntomas y eventos por reflujo a través del índice de síntoma (SI) y/o la probabilidad de asociación de síntomas (SAP). Esto permitirá la realización de terapias individualizadas basadas en el perfil de presentación así como predecir la respuesta a tratamiento médico o quirúrgico.

### ***Esofagograma con bario***

Útil para detectar las complicaciones asociadas al reflujo gastroesofágico.

Su sensibilidad para esofagitis moderada a severa es de 75-100%. En el caso de compromiso leve los resultados son poco confiables.

### ***Manometría esofágica***

Permite evaluar la presión basal del EEI, el largo y su relajación a la deglución, así como la actividad peristáltica del cuerpo esofágico incluyendo amplitud, duración y velocidad de la contracción.

Actualmente se ha incorporado la manometría de alta resolución que simplifica la manometría esofágica, mejora su utilidad clínica y permite uniformidad en la recolección y análisis de los datos. La sonda de registro se compone de múltiples sensores de presión localizados cercanamente para capturar la totalidad de la respuesta deglutoria desde la faringe hasta el estómago proximal. La ventaja de esta técnica es que permite diferenciar los diferentes factores que contribuyen a la presión intraluminal a nivel de la unión gastroesofágica como la crura diafragmática y la obstrucción de salida.

Se recomienda realizar el examen antes de la cirugía antirreflujo para excluir principalmente la acalasia, disfunción del EGE, patrones de motilidad que no se observan en pacientes normales y anomalías peristálticas con valores fuera del rango normal. La manometría combinada con impedanciometría ha mostrado que menos del 50% de los pacientes que tienen peristalsis inefectiva, muestran un deterioro significativo del tránsito del bolo esofágico.

### ***Cintigrafía***

Con el desarrollo actual de técnicas altamente sensibles para el diagnóstico del RGE, su indicación se limita ante la sospecha de mal vaciamiento gástrico previo a una cirugía antirreflujo.

### ***Detección de bilirrubina por espectrofotometría (Bilitec)***

Valores superiores al porcentaje de absorbancia de 0,14 han demostrado estar relacionados con la gravedad de la ERGE, y ser mayores en pacientes con Barrett. El método es molesto por las condiciones especiales de monitoreo y su resultado es limitado en la práctica clínica.

### ***Test con inhibidores de bomba de protones***

Un tratamiento empírico con supresión de ácido es el método más simple para realizar el diagnóstico de la ERGE y evaluar su relación con los síntomas. Diferentes centros coinciden que este método ha llegado a ser el primer estudio diagnóstico usado en pacientes con síntomas clásicos o atípicos del reflujo y sin síntomas de alarma. Los síntomas responden generalmente en 1 o 2 semanas. Si ellos desaparecen con terapia y reaparecen al suspenderla, el diagnóstico queda establecido (sensibilidad 78%, especificidad 54%), al usar la medición de pH de 24 h como gold estándar. La decisión de realizar una endoscopia en forma precoz debe evaluarse caso a caso, ya que se puede perder la oportunidad de llegar a un diagnóstico oportuno por ejemplo en pacientes con poco acceso a especialista o que residan en lugares alejados.

## **Tratamiento**

Es importante seleccionar el mejor tratamiento en forma individual para cada paciente basado en la revisión de síntomas, edad, sexo, función esofágica y tipo de reflujo.

El uso simultáneo de registro de pH asociado a impedanciometría que permite la medición de reflujo ácido y no ácido ha mostrado claramente que con los IBP sólo cambia el pH del reflujo sin detener el paso a través de un esfínter mecánico o funcionalmente incompetente. Con esta tecnología se ha visto que durante el tratamiento con IBP el reflujo post prandial se mantiene pero es predominantemente no ácido.

### ***Tratamiento médico***

- *Cambio de estilo de vida*

Constituye la primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad leve y como terapia adjunta en pacientes con IBP. Un estudio de casos controles demostró

que sólo la elevación de la cabecera de la cama, el decúbito lateral izquierdo y la baja de peso estuvo asociado con la mejoría de la ERGE.

- *Inhibidores de bomba de protones (IBP)*

Es el primer fármaco para el manejo de la enfermedad aguda y el tratamiento de mantención. Su eficacia es superior a los inhibidores H<sub>2</sub> de la histamina, por mantener el pH gástrico superior a 4 por 15-21 h, a diferencia de estos últimos que sólo lo logran por 8 horas. No se ha visto mayor eficacia entre los diferentes IBP.

El hallazgo de esofagitis indica el uso de IBP, no existiendo aún consenso en relación con la posología. Se propone doble dosis para los grados más severos, reservando dosis menores para casos leves.

El tiempo mínimo de tratamiento son 6 semanas que debe ser evaluado a las 12 semanas. Sólo en esofagitis severa se debe considerar caso a caso la repetición de la endoscopia, ya que no siempre la mejoría de los síntomas predice la curación de la mucosa. Los pacientes que no presentan respuesta total a las 12 semanas de tratamiento deben recibir doble dosis por otras 12 semanas antes de considerarse terapia fallida.

Dada la cronicidad y tendencia a la recidiva de la ERGE, la mayoría de los pacientes requiere tratamiento a largo plazo y en relación a esto se dispone de:

- *Tratamiento continuo y Tratamiento discontinuo*

La elección de una pauta u otra debe ser individualizada según las necesidades y preferencias de cada sujeto en busca de la dosis mínima efectiva para mantener al paciente libre de síntomas y con mucosa sana.

- *Nuevos fármacos*

Las nuevas drogas van a actuar dirigidamente en la relajación transitoria del EEI. El único agente disponible para terapia oral es el baclofeno (gama agonista) que en dosis de 10-20 mg, tres a cuatro veces por semana por más de un mes, reduce reflujo ácido y biliar. La dosis debe titularse lentamente por los efectos adversos.

### ***Tratamiento endoscópico***

Varias técnicas endoscópicas se han desarrollado como alternativa del tratamiento médico de la ERGE (Stretta, Eneryx, Gatekeeper, Endocinch, Endoscopic plication system, Endoslim), las que han sido primariamente utilizadas en pacientes con dependencia de IBP, que no tienen esofagitis severa ni HH grande. Los datos actuales sugieren que no existen indicaciones definidas para la terapia endoscópica.

### ***Manejo quirúrgico de la ERGE no complicada***

La cirugía antirreflujo es claramente indicada en:

- Pacientes con esofagitis erosiva que no curan con IBP a dosis plena.
- Pacientes con volúmenes importantes de regurgitación, particularmente si ocurren durante la noche o si tienen evidencia de aspiración.
- Pacientes que requieran tratamiento antirreflujo por largo tiempo y que han tenido eventos adversos graves relacionados a la terapia con IBP, tal como infección refractaria por *Clostridium difficile*.
- También debe ser considerada en pacientes que por razones personales deseen evitar el uso de fármacos por largo plazo.

Los pacientes deben ser informados que, la cirugía antirreflujo, no se ha visto que sea mejor que la terapia médica para mantener la remisión de los síntomas, ni prevenir la progresión del Barrett o para mantener la curación de la mucosa. La terapia médica sigue siendo la primera opción para estos pacientes.

Con respecto a las manifestaciones extra digestivas de la ERGE, claramente definidas por el consenso de Montreal, se necesitan estudios que directamente comparen la terapia médica y quirúrgica en pacientes con manifestaciones extraesofágicas de la ERGE ya que constituyen un grupo difícil de manejar.

El resultado del manejo quirúrgico por vía abierta o laparoscópica es totalmente dependiente de la experiencia del cirujano. El procedimiento es irreversible y no está exento de complicaciones. Sobre el 50% de los pacientes necesitan terapia médica después de la cirugía.

### ***¿Cuándo la cirugía no es una opción?***

La cirugía no debe ser considerada en pacientes que no muestren una respuesta parcial a la terapia con IBP o que no tienen una fuerte correlación entre síntomas y reflujo en la impedancia-pHmetría y los casos con mal barrido esofágico.

## **Complicación de la ERGE**

### ***Esófago de Barrett***

El diagnóstico debe ser histológico y se ha definido por la existencia de metaplasia intestinal con presencia de células caliciformes.

La verdadera prevalencia del EB no es bien conocida dado que la endoscopia es necesaria para hacer el diagnóstico y muchos pacientes son asintomáticos. Se estima que en la población general oscila entre 1,6 y 6,8%.

### ***Factores protectores***

#### ***Antiinflamatorios (AINES)***

Se ha demostrado un aumento de la expresión de la ciclooxygenasa 2 en el EB con alto grado de displasia. La inhibición de esta enzima puede ser de valor en la prevención de la progresión de la metaplasia intestinal especializada a cáncer. Una revisión sistemática de nueve estudios observacionales que evaluaron AINES y/o aspirina® y la incidencia de cáncer esofágico (adenocarcinoma y células escamosas), demostró una reducción del 33% en el riesgo relativo.

#### ***Helicobacter pylori***

El rol de la infección por Hp en el desarrollo del adenocarcinoma de Barrett ha mostrado una asociación inversa. El mecanismo protector permanece no claro, pero puede estar relacionado a la aclorhidria relativa en los pacientes infectados.

#### ***Riesgo de adenocarcinoma esofágico (ACE)***

El diagnóstico de EB confiere un aumento del riesgo de ACE de 30 a 60 veces. El riesgo de progresión anual de displasia de alto grado a ACE se estima entre 0,5-1,3%

y sólo una minoría de pacientes con EB van a desarrollar un ACE. En este momento no hay evidencias que el cribado del EB disminuya la incidencia de mortalidad del ACE.

El primer paso para un diagnóstico endoscópico seguro del EB es la identificación clara de la unión gastroesofágica, que se define como el margen proximal de los pliegues gástricos en un esófago con mínima insuflación. Cuando la unión es identificada debe determinarse la extensión circunferencial y largo del EB así como el largo máximo de las lengüetas.

La presencia y el grado de displasia determinan el intervalo entre endoscopias.

El control requiere biopsias sistemáticas en los cuatro cuadrantes cada 1 cm (ideal 8 biopsias) y muestras adicionales en cualquier zona sospechosa.

Las recomendaciones actuales de seguimiento son:

Pacientes con EB sin displasia: realizar dos endoscopias con biopsias dentro de un año y luego endoscopias cada tres años.

Pacientes con EB y displasia de bajo grado: repetir endoscopia con biopsia a los 6 meses y anualmente hasta que no se encuentre displasia en dos exámenes consecutivos.

Pacientes con EB y displasia de alto: requiere repetir la biopsia. Si se confirma por un segundo patólogo experto, se deben considerar tres opciones de manejo: Seguimiento agresivo con endoscopia y biopsias cada 3 meses, terapia ablativa endoscópica o esofagectomía en pacientes sin comorbilidad y en centros con gran experiencia.

Se han desarrollado nuevas tecnologías para mejorar el objetivo de pesquisa en las áreas sospechosas, como son la endoscopia con alta resolución, cromoendoscopia, imagen con banda estrecha y endoscopia tri-modal utilizadas en conjunto con la detección endoscópica.

Con la continua integración del conocimiento y experticia, será posible en el futuro disminuir la incidencia del ACE logrando una temprana detección del cáncer, mejorando así sobrevida y calidad de vida en los pacientes con esófago de Barrett.

### *Manejo del Esófago de Barrett*

El primer objetivo del manejo del EB es la eliminación del RGE. El segundo es la regresión o eliminación de la metaplasia intestinal especializada con el beneficio esperado de reducir el número de pacientes que van a desarrollar displasia y luego ACE.

Basado en evidencia actual, los inhibidores de la bomba de protones, deben ser prescritos en dosis escalonadas hasta que los síntomas del reflujo sean controlados. Es poco probable que la sola supresión farmacológica del ácido sea suficiente para promover la erradicación del Barrett y prevenir el ACE. Sin embargo, el riesgo de ACE en pacientes sin tratamiento con IBP, es 2-4 veces mayor que en aquellos que los usan.

Guías actuales sugieren sustituir el objetivo de normalización del pH intraesofágico por el control de síntomas de reflujo. El problema de usar los síntomas como guía de la terapia son que el inicio del EB puede ser insidioso y no asociado a síntomas de reflujo y la supresión ácida puede no ser completa al punto que los síntomas son suprimidos. Lo que implica que pese a que el paciente pueda estar asintomático y en terapia supresora de ácido, continúa con reflujo y daño epitelial.

## Referencias

1. Numans M, Lau J, de Wit N, Bonis P. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-27.
2. Richter J. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 577-99.
3. Cofré P, Cortés P, Espinosa R, et al. Patología de la unión gastro-esofágica. Consenso endoscópico y de anatomía patológica. *Gastroenterol latinoam* 2008, 19: 208-15.
4. Gawron A, Hirano I. Advances in diagnostic testing for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3750-6.
5. Herbella F, Patti M. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3745-9.
6. Bulsiewicz W, Madanick R. Antireflux surgery in the proton pump inhibitor era. *Cleve Clin J Med* 2012; 70: 273-80.
7. Bredenoord A. Mechanism of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: A review. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 8-15.
8. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-54.
9. Carlson D, Pandolfino J. High-resolution manometry and esophageal pressure tomography. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 1-15.
10. Gilbert E, Luna R, Harrison V, Hunter J. Barrett's esophagus: a review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 708-18.

# TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO

*Dra. Claudia Defilippi Guerra*

## Definición

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

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

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

En los últimos años, se ha desarrollado una nueva técnica para la evaluación de la función esofágica que ha ido desplazando a la manometría tradicional denominada Manometría Esofágica de Alta Resolución (MAR), la que se basa en la evaluación de la función esofágica mediante múltiples sensores de presión (32 a 36 sensores de estado sólido) espaciados cada 1 cm y que permite evaluar la presión intraesofágica en un continuo, obteniendo una adecuada información de la actividad intraluminal del esófago desde la faringe hasta el estómago. Además, se ha desarrollado la Topografía de Presiones Esofágicas, tecnología que permite guardar y mostrar los datos manométricos, que se basa en un sistema que considera tiempo, posición del sensor y valores de presión representados en colores y con imágenes de forma tridimensional. Esta nueva técnica, que es mucho más exacta, ha llevado al desarrollo de nuevos criterios diagnósticos y nuevas clasificaciones para los TME.

## Clasificación

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

Por muchos años y basados en los hallazgos de la manometría convencional, los TME fueron divididos en cuatro grandes grupos según el tipo de alteración manométrica detectada (Clasificación de Spechler y Castell - año 2001):

| Mecanismo | Inadecuada relajación del EEI                    | Contracciones incoordinadas | Hipercontracción                                   | Hipocontracción                |
|-----------|--|-----------------------------|--|--------------------------------|
|           | Acalasia<br>Desórdenes atípicos de la relajación | Espasmo difuso del esófago  | Esófago en Cascanueces<br>EII hipertensivo aislado | Motilidad esofágica inefectiva |

Actualmente, a raíz del desarrollo y amplia utilización clínica de la MAR, se ha desarrollado la Clasificación de Chicago (HRM Working Group-Ascona). Esta tiene por objetivo mejorar la representación de fenotipos clínicamente relevantes.

Según esta clasificación los TME se dividen en los siguientes grupos:

1. Acalasia (tipo I, II y III).
2. Obstrucción al flujo de salida de la unión esofagogástrica.
3. Desórdenes de la motilidad esofágica (patrones no observados en sujetos normales)
  - Espasmo esofágico distal.
  - Esófago hipercontráctil o Jackhammer esophagus.
  - Peristalsis ausente.
4. Anormalidades de la peristalsis (que exceden los límites estadísticamente normales).
  - Peristalsis débil con defectos peristálticos grandes.
  - Peristalsis débil con defectos peristálticos pequeños.
  - Peristalsis fallida frecuente.
  - Contracciones rápidas con latencia normal.
  - Peristalsis hipertensiva o esófago en Cascanueces.

## Acalasia

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

### Fisiopatología

Estos pacientes poseen una importante actividad inflamatoria a nivel del plexo mioentérico esofágico y una pérdida selectiva de las neuronas inhibitorias postganglionares, las que contienen óxido nítrico y péptido vasoactivo intestinal. Dado que la estimulación colinérgica normal no es contrarrestada, se genera una insuficiente relajación del EEI y aperistalsis del cuerpo esofágico. La causa primaria de este fenómeno es desconocida. La evidencia actual sugiere que este daño se generaría por una respuesta autoinmune contra las neuronas inhibitorias del esófago, gatillada posiblemente por un agente infeccioso (*Herpes simplex 1*), en sujetos genéticamente predisuestos.

Algunas enfermedades pueden causar alteraciones motoras similares o idénticas a las observadas en la acalasia primaria, condición denominada acalasia secundaria o pseudoacalasia. Una de ellas es la enfermedad de Chagas, causa frecuente en ciertas regiones de Sudamérica. A su vez, el adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica, mediante invasión local de los plexos puede también generar un trastorno de la relajación del EEI.

**Manifestaciones clínicas**

Clásicamente estos pacientes se presentan con disfagia para sólidos y líquidos asociada a regurgitación de comida y saliva. Los enfermos muchas veces realizan diversas maniobras (pararse o arquear el cuello) para tratar de vaciar efectivamente el esófago. Son frecuentes además, la presencia de tos nocturna, dolor torácico y leve baja de peso en general.

**Diagnóstico**

Se basa en una combinación de pruebas diagnósticas que incluyen el esofagograma con bario, la manometría esofágica y la endoscopia.

La endoscopia es fundamental para descartar la posibilidad de una pseudoacalasia. Puede mostrar un esófago dilatado con comida retenida, aunque en cerca del 45% de los enfermos es normal. A pesar de la presencia de un EEI que no relaja, en general no hay dificultad al paso del instrumento.

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

Desde el punto de vista manométrico, con la MAR y análisis topográfico de presiones, la sensibilidad para el diagnóstico ha mejorado y se han descrito subtipos manométricos, los que responden en forma diferente a las modalidades terapéuticas. Dado la presencia de un alto número de sensores la MAR elimina el riesgo de interpretar como normal la relajación del EEI, debido al acortamiento que sufre el esófago durante las degluciones. Además, se puede determinar el patrón contráctil y la presencia de presurización del cuerpo esofágico.

En la MAR, la relajación del EEI se mide de una manera diferente a la manometría convencional denominada integrated relaxation pressure (IRP). En una ventana deglutoria que captura el movimiento axial del EEI y que va desde el inicio de la deglución hasta la llegada de la onda peristáltica o 10 segundos en ausencia de peristalsis, el IRP es el valor promedio de los 4 segundos de máxima relajación luego de la deglución, sean estos contiguos o no contiguos. Su valor normal es < 15 mmHg.

**Criterios diagnósticos**

| Manometría convencional  | Manometría de alta resolución   |
|--|---|
| Relajación incompleta del EEI (presión residual > 8 mmHg)<br>Aperistalsis del cuerpo esofágico | IRP > 15 mmHg (integrated relaxation pressure)<br>Según la contractibilidad del esófago:<br>Tipo I: ausencia de peristalsis<br>Tipo II: al menos 20% de las degluciones con panpresurización esofágica<br>Tipo III: contracción espástica en > 20% de las degluciones |

Todos los pacientes con acalasia presentan una relajación inadecuada del EEI, con un IRP > 15 mmHg. En cuanto a la actividad contráctil del esófago los pacientes con acalasia pueden presentar un esófago dilatado sin presurización durante las degluciones, lo que se conoce como acalasia clásica o tipo I en la Clasificación de Chicago, acalasia con presurización esofágica (tipo II) o acalasia espástica (tipo III).

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

### **Tratamiento**

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

1. *Dilatación neumática*: Se coloca un balón a través del EEI el que se insufla a una presión adecuada para romper las fibras musculares del esfínter. Es una terapia efectiva por un tiempo limitado (72% de éxito a 5 años plazo) requiriendo en muchas oportunidades redilataciones. Su principal riesgo es la perforación en el momento de la dilatación (2%).
2. *Cirugía*: Miotomía de Heller laparoscópica. Miotomía anterior de ambas capas musculares del EEI, que se extiende 2 a 3 cm hacia el estómago proximal. Para reducir el reflujo postoperatorio frecuentemente se le asocia a una fundoplicatura parcial (anterior de Dor o posterior de Toupet). Es efectiva en aproximadamente el 85% de los casos a 5 años plazo. Pacientes jóvenes, especialmente hombres y con presiones elevadas del EEI se benefician preferentemente de esta terapia.
3. *Toxina botulínica*: Es un potente inhibidor de la liberación de acetilcolina desde los terminales nerviosos, contrarrestando así la contracción del EEI. Se inyectan por vía endoscópica 100 UI a nivel de la unión esófago-gástrica en los cuatro cuadrantes. Es efectiva en aliviar los síntomas, aunque cerca del 50% de los enfermos presentan recurrencia sintomática a los 6 meses. Se reserva habitualmente para pacientes mayores o en los cuales la dilatación o la cirugía están contraindicadas.
4. *Nuevos tratamientos*: En los últimos años está en evaluación la posibilidad de realizar Miotomías endoscópicas perorales (POEM: peroral endoscopic myotomy) en estos enfermos. Aunque hay datos promisorios se requieren más estudios.

### **Obstrucción al flujo de la unión esofagogástrica**

Se define como la presencia de una relajación de la unión esofagogástrica anormal (IRP elevado y/o presión intrabolo aumentada) en el contexto de una peristalsis completa o parcialmente conservada, que no cumple los criterios de acalasia.

Este cuadro engloba a un grupo heterogéneo de pacientes, algunos de los cuales tienen un fenotipo incompleto de acalasia y otros probablemente tienen una causa mecánica no detectada que genera una alteración al flujo, por ejemplo: hernia hiatal, estenosis esofágica o esofagitis eosinofílica. También este patrón está presente en pacientes con complicaciones postquirúrgicas de la unión esofagogástrica (post funduplicatura) o en el estómago proximal (secundario a bandas gástricas).

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

En cuanto al enfrentamiento, estos pacientes ameritan una evaluación más extensa que incluya biopsias de la mucosa para descartar una esofagitis eosinofílica y exámenes de imágenes para excluir una etiología inflamatoria o neoplásica (tomografía axial computada o endosonografía).

Su tratamiento es variable, dependiendo de la causa subyacente. Estos están dirigidos a disminuir la presión del EEI.

### Espasmo esofágico distal

Trastorno motor poco frecuente, caracterizado por una alteración en la inhibición ganglionar a nivel del esófago distal.

Desde el punto de vista fisiopatológico normalmente en el esófago existe un gradiente neural que está dada por una mayor proporción de neuronas inhibitorias en el esófago distal con respecto al proximal. Al generarse alteración de estas neuronas se pierde la inhibición deglutoria normal del esófago distal, disminuyendo la latencia contráctil en las degluciones. Además, algunos estudios utilizando ultrasonido intraluminal de alta frecuencia, han sugerido que estos pacientes presentan un engrosamiento de la *muscularis propria* del esófago en comparación con sujetos normales.

Sus síntomas son similares a otros trastornos espásticos, destacando la disfagia y dolor torácico, el que es variable en frecuencia, intensidad y localización, a menudo indistinguible de un *angor pectoris*. La disfagia es intermitente, no progresiva, asociada a líquidos y sólidos y puede ser precipitada por stress, líquidos a temperaturas extremas o comer muy rápido.

### Criterios diagnósticos

| Manometría convencional   | Manometría de alta resolución  |
|---|--|
| Contracciones simultáneas en más del 20% de las degluciones, alternadas con contracciones peristálticas normales. | Relajación normal de la unión esófago-gástrica (IRP < 15 mmHg)<br>20% o más contracciones prematuras (latencia distal < 4,5 seg) |

Utilizando MAR se ha observado que la velocidad de propagación normalmente varía a lo largo del esófago, encontrándose en forma frecuente zonas de propagación rápida, lo que no es específico de espasmo esofágico. En forma alternativa la presencia de contracciones prematuras, definidas por una latencia distal disminuida, medida

como el intervalo entre la relajación del esfínter esofágico superior y el inicio de la contracción en el esófago distal, parece ser más específico para espasmo (latencia distal normal > 4,5 seg).

Desde el punto de vista radiológico se ha descrito en estos pacientes la presencia de una imagen clásica: esófago en sacacorchos o en cuentas de rosario, patrón escasamente presente.

### **Tratamiento**

Su manejo es controversial. Relajantes de la musculatura lisa, como nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y anticolinérgicos han sido utilizados, con resultados variables. Desafortunadamente muchos de estos fármacos no han sido testeados en estudios controlados.

Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil) también han sido utilizados, dado que bloquean la degradación del óxido nítrico, logran una relajación de la musculatura lisa, mejorando los síntomas esofágicos y los hallazgos manométricos. Desafortunadamente la presencia de efectos secundarios como mareo y cefalea limitan su uso.

El uso de antidepresivos (trazodona) logra disminuir el dolor, aunque no se logra una mejoría de los cambios manométricos. Dado que muchas veces existe superposición con reflujo gastroesofágico (RGE), éste debe ser tratado agresivamente cuando coexiste con esta patología.

No es posible recomendar una sola droga para el tratamiento de este cuadro dada la falta de evidencia existente en la literatura.

### **Esófago hipercontractil o Jackhammer esophagus**

Es un nuevo TME, descrito mediante manometría de alta resolución, caracterizado por una intensa hipercontractilidad esofágica.

En la MAR, la medición de la amplitud peristáltica ha sido reemplazada por el DCI (distal contractile integral), que es capaz de medir el vigor contráctil en mmHg-s-cm. Esta medición no sólo refleja la amplitud de la contracción sino también integra la duración y el largo del segmento contráctil.

Este cuadro que nunca se observa en sujetos asintomáticos y que habitualmente debuta como dolor torácico no coronario, se caracteriza por la presencia de al menos una deglución con un DCI superior a 8.000 mmHg-s-cm. También es frecuente la presencia de ondas multipeak.

Fisiopatológicamente en estos sujetos parece existir una excesiva estimulación colinérgica.

No hay terapias claramente bien establecidas.

### **Peristalsis ausente**

Trastorno motor hipocontractil caracterizado por la presencia de una relajación de la unión esófago-gástrica normal asociada a la presencia de 100% de degluciones con peristalsis fallida. Patrón de motilidad esofágica habitualmente asociado a un pobre aclaramiento del bolus esofágico.

Conceptualmente este cuadro se asemeja a la motilidad esofágica inefectiva diagnosticada mediante manometría convencional, pero con criterios más estrictos.

Puede ser observado en pacientes con esclerodermia, enfermedades del tejido conectivo, RGE y pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática.

Sus síntomas clásicos son la presencia de disfagia, odinofagia, pirosis y regurgitación.

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

### Otras anomalías peristálticas

Con el uso de Manometría de alta resolución se han descrito varias otras anomalías peristálticas cuya significancia clínica es incierta, dado que a pesar de que estas alteraciones exceden los límites de lo que se considera normal, muchas veces se pueden observar en pacientes absolutamente asintomáticos. Dentro de ellas tenemos trastornos hipocontráctiles, el esófago en cascanueces y la presencia de contracciones rápidas.

### Criterios diagnósticos

|   |  |
|---|--|
| Peristalsis débil con defectos peristálticos grandes  | IRP < 15 mmHg. Más de 20% de las degluciones con defectos peristálticos grandes (> 5 cm) en la isobara de 20 mmHg    |
| Peristalsis débil con defectos peristálticos pequeños | IRP < 15 mmHg. Más de 30% de las degluciones con defectos peristálticos pequeños (2 a 5 cm) en la isobara de 20 mmHg |
| Peristalsis fallida frecuente                         | > 30% pero menos del 100% de degluciones con peristalsis fallida   |
| Contracciones rápidas con latencia normal             | Contracciones rápidas en más del 20% de las degluciones con latencia distal > 4,5 seg                                |
| Esófago en Cascanueces                                | DCI > 5.000 mmHg-s-cm, pero que no cumple criterios para esófago hipercontractil                                     |

Este tipo de trastornos motores tiene un pronóstico a largo plazo bastante bueno. En general, no se requiere de intervenciones terapéuticas agresivas focalizadas en la anomalía motora.

### Referencias

1. Richter J. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358: 823-8.
2. Carlson D, Pandolfino J. High-Resolution manometry and esophageal pressure topography. Filling the gaps of convention manometry. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 1-15.

3. Kahrilas P. Esophageal motor disorders in terms of high-resolution esophageal pressure topography: what has changed? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 981-7.
4. Boeckxstaens G, Zaninotto G. Achalasia and esophago-gastric junction outflow obstruction: focus on the subtypes. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 (Suppl 1): 27-31.
5. Moonen A, Boeckxstaens G. Management of Achalasia. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 45-55.
6. Pandolfino J, Roman S. High-resolution manometry: an atlas of esophageal motility disorders and findings of GERD using esophageal pressure topography. *Thorac Surg Clin* 2011; 21: 465-75.
7. Roman S, Kahrilas P. Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 27-43.
8. Smout A, Fox M. Weak and absent peristalsis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 (Suppl 1): 40-7.
9. Bredenoord A, Fox M, Kahrilas P, et al. Chicago classification criteria for esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 (Suppl 1): 57-65.
10. Gyawali C, Bredenoord A, Conklin J, et al. Evaluation of esophageal motor function in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 99-133.

# CÁNCER DE ESÓFAGO

Dr. René Estay Gutiérrez

## Introducción

El cáncer de esófago (CE) es el octavo cáncer más frecuente en el mundo y uno de los más agresivos. En Estados Unidos, su frecuencia es de 1,5% de todos los tumores malignos y 7% de los carcinomas gastrointestinales. En Chile, la tasa de mortalidad ha ido descendiendo y en el año 2010 fue de 3,8 x 100.000 habitantes (4,5 en hombres y 2,8 en mujeres), según datos del Ministerio de Salud.

Se distinguen dos tipos de CE: escamoso y adenocarcinoma. El primero es el de mayor prevalencia en el mundo y ambos con una proporción mayor en hombres. El CE presenta una incidencia variable, según la distribución geográfica y también étnica, por ej. en EEUU es más común en raza afroamericana que la caucásica. Se relaciona con el tabaquismo, alcoholismo, consumo de alimentos calientes, acalasia y a otras neoplasias de cabeza y cuello (Tabla 1). El adenocarcinoma es uno de los tumores de mayor crecimiento en los países desarrollados. En Inglaterra y EEUU desplazó al escamoso (60 vs 40%), en estrecha relación con el incremento del esófago de Barrett (EB). El reflujo gastroesofágico (RGE) y el EB son dos factores que aumentan el riesgo de adenocarcinoma, entre 30 a 60 veces en relación a la población normal. La displasia de bajo grado de un EB tiene un 13% de posibilidad de desarrollar una displasia de alto grado o cáncer; en cambio la cifra alcanza el 30% en displasia de alto grado.

Tabla 1. Factores asociados al cáncer de esófago

| Riesgo   | Escamoso | Adenocarcinoma |
|--|----------|----------------|
| Tabaco   | +++      | ++             |
| Alcohol  | +++      | -              |
| Esófago de Barrett                                 | -        | ++++           |
| R.G.E. Sintomático                                 | -        | +++            |
| Obesidad   | -        | ++             |
| Pobreza  | ++       | -              |
| Acalasia   | +++      | -              |
| Esofagitis cáustica                                | ++++     | -              |
| Tylosis  | ++++     | -              |
| S. Plummer-Vinson                                  | ++++     | -              |
| Cáncer de cabeza y cuello                          | ++++     | -              |
| Cáncer de mama con radioterapia                    | +++      | +++            |
| Consumo de alimentos calientes                     | +        | -              |
| Dietas pobres en vitaminas o ricas en nitrosaminas | +++      | -              |

El alcohol y tabaco juntos son de alto riesgo para tumores escamosos y el tabaco solo, de moderado riesgo para adenocarcinoma.

Recientemente se ha notificado el riesgo de adenocarcinoma por uso de bifosfonatos, lo requiere estudios con un número mayor de pacientes.

En el manejo del CE incluimos tumores de esófago y de la unión esófago gástrica. Los adenocarcinomas de la unión fueron clasificados por Siewert y se modificó el año 2000. El tipo I corresponde a tumores en que su centro se ubica entre 1 a 5 cm sobre la unión esofagogástrica; Siewert II o cardiales, a 1 cm sobre la unión y 2 cm bajo ésta. Los tipo III entre 2 a 5 cm bajo la unión. Los tumores tipo I y II son incluidos en el manejo del CE.

## **Clínica**

Se manifiesta entre la sexta y séptima década de la vida, por lo general da síntomas en etapas avanzadas, habitualmente cuando el compromiso es transmural. Lo característico es la disfagia, presente cuando el lumen esofágico se ha reducido a 12 mm o menos, es un síntoma tardío y la baja de peso es habitual. Síntomas menos frecuentes son el dolor retroesternal y la anemia. La tos indica compromiso de vía aérea que incluso puede originar una fístula. El compromiso del nervio recurrente se presenta con disfonía. Los síntomas del cáncer incipiente como dolor o molestia retroesternal, retención de alimentos y sensación de ardor son inespecíficos y generalmente pasan inadvertidos.

## **Diagnóstico**

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

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

Es el examen de elección y que requiere de entrenamiento para lograr detectar displasia o neoplasia intraepitelial, que se manifiestan en 81% como zonas friables o eritemas, zonas planas o nodulares y erosiones, las que pueden pasar desapercibidas.

En los grupos de riesgo para CE pavimentoso, se recomienda la tinción con lugol al 1,5% para dirigir la toma de biopsias, el epitelio esofágico normal es rico en glicógeno, propiedad que pierde en caso de displasia, neoplasia, metaplasia, erosiones y atrofia. Las tinciones electrónicas dan iguales resultados, pero se complementan con magnificación, superando así los problemas de aspiración, reacciones alérgicas y la exploración de puntos ciegos en esófago superior.

La extensión del tumor es un factor pronóstico: los menores de 2 cm tienen supervivencia de 78%, en cambio los mayores es de 29% a cinco años.

### ***Histología***

El 60% de los CE se ubican en el tercio medio del esófago, el 20% en el inferior y 20% en el tercio superior (región cervical). En occidente, han aumentado los tumores

inferiores tipo adenocarcinoma. El tipo escamoso, en el mundo, representa cerca del 90% de los CE; 60% son tipo exofítico, 25% ulcerado y el 15% infiltrante.

Los sarcomas representan menos del 1% de los tumores esofágicos malignos.

### ***Radiología doble contraste***

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

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

### ***Clasificación anatómica***

El esófago ha sido dividido en tres regiones: cervical, torácica y abdominal. El torácico se subdivide en: tercio superior, hasta el arco aórtico, otro tercio hasta la vena pulmonar y el inferior dos centímetros bajo la unión esofagogástrica.

Otros autores prefieren simplemente dividir en tumores supracarinales o infracarinales para efectos de decidir el abordaje quirúrgico.

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

Una vez efectuado el diagnóstico mediante biopsia endoscópica, antes de cualquier tratamiento, se debe complementar con la estadificación del tumor. Además, de la historia clínica, estudios radiológicos y nutricionales.

El estadiaje correcto es necesario tanto para la elección de la terapia como para el pronóstico y también para la correcta interpretación y discusión de los resultados. Los métodos ideales para el estadiaje son aquellos que son altamente disponibles, precisos y de bajo costo: endoscopia, radiología de tórax y esófago doble contraste y tomografía axial computarizada.

Las lesiones avanzadas no requieren de estudios muy sofisticados, sin embargo, para definir lesiones superficiales o intermedias se requieren exámenes complementarios:

### ***Tomografía axial computarizada (TAC)***

La TAC permite la determinación del tamaño tumoral, el estudio de metástasis en linfonodos y a distancia (TNM). Su limitación es el diagnóstico de metástasis menores de 1 cm. De los pacientes sometidos a resección esofágica, 30-40% probablemente tienen metástasis ocultas al momento de la cirugía, lo que se asocia con recurrencia precoz. La TAC permite definir la extensión del CE hacia el mediastino y es diagnóstico de compromiso ganglionar y de la vía aérea. En definitiva, es una herramienta válida para el diagnóstico de compromiso nodal y de metástasis a distancia, con una precisión cercana al 70%.

### ***Radiografía de tórax***

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

### ***Broncoscopia***

Útil para definir las compresiones extrínsecas de la vía aérea y fistulas esófago-bronquial.

### ***Ecotomografía abdominal***

Identifica metástasis hepáticas y ganglios abdominales.

### ***Endosonografía***

Es el mejor examen para diagnosticar la profundidad del tumor, ganglios regionales y tejidos vecinos. Tiene alta precisión el diagnóstico del compromiso linfonodal periesofágico, perigástrico y del tronco celíaco. La limitante es la dificultad de estudiar metástasis distales al tumor o cuando es estenosante y requiere de dilatación previa y/o uso de guías ultrafinas. Es un excelente método para diferenciar tumores precoces mucosos y submucosos o entre T1 y T2.

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

Permite identificar áreas de metabolismo acelerado asociado a neoplasias. No tiene un rol en determinar el estadio T, pues no diferencia el compromiso de los planos como tampoco los ganglios comprometidos vecinos al tumor primario. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica para metástasis regionales es de 50, 94 y 84% respectivamente. La mayor ventaja de este método sobre la TAC es la detección de las metástasis a distancia.

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

Se emplea para confirmar histológicamente una enfermedad oculta. Es posible efectuar y mostrar utilidad cercana al 70% de los casos, siendo posible confirmar metástasis nodales en 53%. La precisión diagnóstica de la toracoscopia o laparoscopia para detectar compromiso ganglionar es de 90%. Su limitante es la necesidad de anestesia.

### ***Marcadores genéticos***

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

## **Clasificación**

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

**Clasificación TNM para cáncer esofágico y de la unión esófago gástrica (2010).  
American Joint Committee on Cancer (AJCC)**

**Tumor primario (T)**

**TX:** Tumor primario no clasificable

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

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

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

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

**T1 b:** Tumor invade la submucosa

**T2:** Tumor invade la muscular propia

**T3:** Tumor invade la adventicia

**T4:** Tumor invade las estructuras adyacentes

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

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

**Ganglios linfáticos regionales (N)**

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

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

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

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

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

**Metástasis distante (M)**

**M0:** No hay metástasis a distancia

**M1:** Metástasis a distancia

**Grado de diferenciación histológica**

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

**G1:** Bien diferenciado

**G2:** Moderadamente diferenciado

**G3:** Pobremente diferenciado

**G4:** Indiferenciado

*Estadificación del cáncer de esófago*

| Estadio             | Espinocelular |      |    |       | Lugar          | Adenocarcinoma |      |    |       |
|---------------------|---------------|------|----|-------|----------------|----------------|------|----|-------|
|                     | T             | N    | M  | Grado |                | T              | N    | M  | Grado |
| <b>Estadio 0</b>    | Tis           | N0   | M0 | 1,X   | Indiferente    | Tis            | N0   | M0 | 1,X   |
| <b>Estadio IA</b>   | T1            | N0   | M0 | 1,X   | Indiferente    | T1             | N0   | M0 | 1-2,X |
| <b>Estadio IB</b>   | T1            | N0   | M0 | 2-3   | Indiferente    | T1             | N0   | M0 | 3     |
|                     | T2-3          | N0   | M0 | 1,X   | Inferior, X    | T2             | N0   | M0 | 1-2,X |
| <b>Estadio IIA</b>  | T2-3          | N0   | M0 | 1,X   | Superior-medio | T2             | N0   | M0 | 3     |
|                     | T1-2          | N1   | M0 | Ind   | Inferior, X    | -              | -    | -  | -     |
| <b>Estadio IIB</b>  | T2-3          | N0   | M0 | Ind   | Superior-medio | T3             | N0   | M0 | Ind   |
|                     | T1-1          | N1   | M0 | Ind   | Indiferente    | T1-2           | N1   | M0 | Ind   |
| <b>Estadio IIIA</b> | T1-2          | N2   | M0 | Ind   | Indiferente    | T1-2           | N2   | M0 | Ind   |
|                     | T3            | N1   | M0 | Ind   | Indiferente    | T3             | N1   | M0 | Ind   |
|                     | T4a           | NO   | MO | Ind   | Indiferente    | T4a            | N0   | M0 | Ind   |
| <b>Estadio IIIB</b> | T3            | N2   | M0 | Ind   | Indiferente    | T3             | N2   | M0 | Ind   |
| <b>Estadio IIIC</b> | T4a           | N1-2 | M0 | Ind   | Indiferente    | T4a            | N1-2 | M0 | Ind   |
|                     | T4b           | Ind  | MO | Ind   | Indiferente    | T4b            | Ind  | M0 | Ind   |
|                     | Ind           | N3   | M0 | Ind   | Indiferente    | Ind            | N3   | M0 | Ind   |
| <b>Estadio IV</b>   | Ind           | Ind  | M1 | Ind   | Indiferente    | Ind            | Ind  | M1 | Ind   |

**Tratamiento**

La cirugía es el tratamiento de elección para el CE sin metástasis a distancia, si es resecable y el enfermo presenta una adecuada capacidad funcional (escala Karnofsky), nutricional y con comorbilidades que la permitan. Estas condiciones generalmente no se dan, ya que se diagnostica en estados avanzados, en pacientes añosos y con patologías asociadas limitantes.

Las metástasis del CE son precoces y frecuentes. El pronóstico está dado por la profundidad del tumor, presencia de ganglios linfáticos y de metástasis a distancia. La sobrevida empeora a partir de T1b (submucosos). El carcinoma espinocelular es de peor pronóstico que el adenocarcinoma.

Las metástasis ganglionares marcan el pronóstico del CE y son responsables de la recidiva: mucosos 0 a 3%, submucosos 30 a 50% y musculares 60 a 65%.

El tratamiento debe ser considerado de acuerdo a estadificación, condiciones del enfermo, enfermedades concomitantes y experiencia del equipo tratante.

***Alternativas de tratamiento en carcinoma escamoso y adenocarcinoma, en pacientes sin comorbilidades significativas***

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

Los **T1a** igual al anterior o esofagectomía transhiatal, transtorácica o mínimamente invasiva, cirugía igualmente indicada para el **T1b-N0**.

En los **T1b con N+** y **T2 a T4a, N0 o N+** se recomienda, excepto en CE cervical, quimioterapia (QT) y radioterapia (RT), preoperatorios. Luego esofagectomía, transhiatal, transtorácica o mínimamente invasiva. Sólo QT preoperatoria en adenocarcinomas.

En CE cervical se recomienda QT y RT definitiva, igualmente en pacientes con CE que rechacen cirugía.

Las lesiones menores de 2 cm bien diferenciadas se tratan con esofagectomía.

Para los pacientes con tumor irresecable **T4b**, QT y RT definitiva y sólo QT si existe compromiso de tráquea, grandes vasos o corazón. Evaluar prótesis esofágica.

### **Resecciones endoscópicas**

Los cánceres *in situ* o lesiones que comprometan hasta el primer tercio de la submucosa, planas y menores de 2 cm, pueden ser manejados con mucosectomía (RM), resecciones submucosas endoscópicas (RSM) o cirugía. Las metástasis ganglionares están presentes en 21% si el tumor invade la primera capa de la submucosa (Sm1) y en 56% si llega a la tercera capa (Sm3). Las resecciones requieren de alta experiencia del operador e instrumental adecuado para realizar la técnica y manejar las complicaciones. Al ser un tratamiento con intención curativa se debe analizar muy bien la mejor alternativa con baja morbimortalidad. Las resecciones mucosas en caso de **T1a** erradican 91 a 98% del tumor. Las complicaciones son el sangrado, perforación y estenosis.

Las lesiones deprimidas o ulceradas incipientes tienen un riesgo de metástasis ganglionar de 37 vs 17% de las planas. No hay diferencias entre diferenciado e indiferenciado.

Las lesiones con alto grado de displasia (AGD) presentan 37 a 40% tumor invasor. Si comparamos el manejo para este tipo de lesiones entre resecciones endoscópicas y esofagectomías, ambas presentan 37% de tumor invasor, mortalidad 0 versus 2%, recurrencia 15 vs 6% y sobrevida a 5 años de 83 vs 100%, el tratamiento debe evaluar la decisión del enfermo y si existe riesgo operatorio es preferible la esofagectomía en pacientes jóvenes.

### **Cirugía**

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

Pacientes en estadios I a III, aun con ganglios regionales, son considerados potencialmente resecables.

La esofagectomía en tumores resecables son la técnica transtorácica que permite la extirpación en bloque de las cadenas ganglionares y la transhiatal (laparotomía y anastomosis cervical). Ambas con sobrevidas similares. La esofagectomía clásica por vía abierta tiene significativa morbilidad (60-89%) y mortalidad de 5-10%.

En los tumores del esófago inferior se incluye resección del cardias y de los ganglios del tronco celiaco vía transhiatal (vídeo asistida o laparoscópica). En caso

de tumores de 1/3 medio o supracarinales, la resección se puede efectuar por vía transtorácica abierta o toracoscópica. La reconstrucción post-esofagectomía puede ser de dos tipos: la esófago-gastro-anastomosis intratorácica, para tumores del tercio medio e inferior, presentando riesgo de fistula (14%) y alta mortalidad en caso de mediastinitis (cercana al 80%); y la otra alternativa es efectuar un ascenso del estómago tubulizado con esófago-gastroanastomosis a nivel cervical, con mayor incidencia de fistula anastomótica (38%), pero con escaso riesgo de mortalidad postoperatoria.

### ***Esofagectomía mínimamente invasiva***

La esófago-gastrectomía de Ivor-Lewis (laparotomía y toracotomía limitada o toracoscopia) y la de McKeown (toracoscopia, laparotomía limitada o laparoscopia e incisión cervical), son técnicas con baja mortalidad (1,4%), reservadas para tumores incipientes.

El 30-40% de los pacientes con CE son susceptibles de resección esofágica, la que generalmente resulta en una cirugía paliativa, con sobrevida a 5 años entre 4 y 20%. La cirugía curativa, en tumores menores de 3 cm, sin invasión de la adventicia y sin ganglios (estadios I y II), tiene una sobrevida mejor. En cambio, en los estadios más avanzados (III-IV), la cifra es de 12 a 18 meses; la sobrevida total a 5 años de los resecados es 25%. El resto de los pacientes (70%) no tiene indicación de resección esofágica, ya sea por la extensión del tumor (> 5 cm), compromiso de todo el lumen y pared esofágica, con invasión más allá de su adventicia y a los órganos vecinos.

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

La eficacia de la disección ganglionar profiláctica es aun controversial, algunos lo consideran benéfico para pacientes seleccionados y otros no le dan valor. En pacientes sin neoadyuvancia y con esofagectomía, se recomienda más de 15 ganglios linfáticos removidos, el óptimo en caso de neoadyuvancia se desconoce, pero se aplica el mismo criterio.

La disección linfática ampliada a tres cadenas ganglionares, para algunos refleja una mejor sobrevida con mayor morbilidad postoperatoria.

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

La RT puede lograr paliación con respuesta objetiva en aproximadamente el 50% de los casos; curación ha sido comunicada en pocos pacientes. Algunos protocolos europeos han obtenido buenos resultados en pacientes estadios IIB y III con RT preoperatoria seguido de cirugía resectiva a los respondedores.

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

En relación con QT+RT y cirugía posterior se ha observado una respuesta completa en 15,6% de los pacientes *versus* el 2% observado en los sometidos a QT

previa a cirugía; además, ausencia de nódulos tumorales en 64,4% *versus* 37,7%, respectivamente. La QT+RT aumentó la sobrevida a 3 años de 27,7 a 47,4%. En el estudio CROSS, donde se evaluaron los resultados en CE o de la unión, se demostró que la diferencia en cuanto a resección completa (R0) obtenida en aquellos pacientes sometidos a QT+RT preoperatoria *versus* cirugía, solamente fue de 92 vs 65%, con una sobrevida media de 49 y 26 meses, respectivamente. Estas diferencias también se observaron en el porcentaje de sobrevida a 1, 2 y 3 años, siendo de 82, 65,7 y 59% en el grupo de QT+RT *versus* 70, 52 y 48% en el grupo de cirugía.

El estudio CALGB comparó pacientes sometidos a QT+RT+cirugía *versus* cirugía solamente, obteniendo 4,5 *versus* 1,8 años de sobrevida media y 39 *versus* 16% en sobrevida a 5 años, con promedio de seguimiento de 6 años. Swisher y cols. reportaron diferencias al comparar la respuesta completa histológica (28 y 4%) y la sobrevida a tres años (48 y 29%) en los pacientes que recibieron QT+RT sin cirugía *versus* QT+cirugía, respectivamente. Cifras similares a las obtenidas en un trabajo colaborativo entre el Hospital San Juan de Dios y el Instituto de Radiomedicina (IRAM) con 27% de sobrevida a 5 años, al usar QT+RT como tratamiento único (Lasen, Baeza, Yáñez, et al, en prensa).

Con respecto, al tipo histológico en CE, existen estudios retrospectivos que determinan una mejor respuesta a tratamiento en el tipo escamoso *versus* el adenocarcinoma.

La recomendación para QT es la biasociada, combinando los siguientes fármacos: 5-fluoracilo, oxiplatino, cisplatino o capecitabina. Para RT la dosis de tratamiento total es entre 45-50,4 Gy, fraccionado en 1,8 a 2 Gy por día.

El tratamiento neoadyuvante presenta complicaciones postratamiento, específicamente la estenosis esofágica que requiere de dilataciones para su manejo, cuyo número y tolerancia está condicionada al estado general del paciente.

Dentro del grupo de pacientes en que la cirugía está contraindicada o es rechazada luego de QT+RT, el período libre de enfermedad es de 40,7%. En aquellos pacientes en quienes es posible realizar la esofagectomía, el período libre de enfermedad asciende a 64,3%, sin embargo, no hay diferencias en la sobrevida. Es entonces la respuesta a la terapia neoadyuvante la que determina cambios en la sobrevida en el grupo de pacientes con CE avanzados con compromiso ganglionar.

### **Tratamientos paliativos**

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

*Bypass quirúrgicos:* Abandonados por las altas tasas de complicaciones.

*Gastrostomía endoscópica:* Mejora la nutrición, pero no la calidad de vida. Se prefiere en pacientes con sobrevida menor de dos meses o tumores difíciles de dilatar, por condiciones anatómicas o lejanía de centros de endoscopia especializados. También son complemento de tratamientos con intención curativa.

*Dilataciones con bujías o balones:* Método rápido para mejorar la disfagia, es lo que generalmente está disponible. Sin embargo, su efecto terapéutico es de días hasta

2 semanas. Se opta en pacientes con expectativas de vida menores de dos meses o en aquellos con tumores de esófago cervical o sin acceso a prótesis.

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

*Prótesis autoexpansibles:* Son probablemente la mejor alternativa de tratamiento paliativo. Una vez dilatado el paciente, se puede colocar la prótesis en forma segura, rápida y ambulatoria, logrando un lumen entre 15 y 18 mm. El costo se justifica, considerando la rápida y eficiente mejoría de la disfagia. Las complicaciones pueden ser mayores, con compromiso vital (7,9%), como la perforación y la hemorragia; o menores (40%) como dolor, migración, obstrucción por alimentos o crecimiento tumoral en el lumen, son generalmente manejables por endoscopia. La alcoholización es buena alternativa de tratamiento para el crecimiento tumoral intraprótesis; y si las condiciones del paciente lo permiten, se puede colocar una segunda prótesis. Existe un variado número de prótesis con características para cada tipo y ubicación de tumor.

*Radioterapia intraluminal o braquiterapia:* Es comparable en cuanto a resultados con las prótesis, sin embargo se requiere de una infraestructura compleja y operadores entrenados.

## Referencias

1. ASGE Standards of practice committee, Evans J, Early D, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 328-34.
2. Siewert J, Feith M, Werner M, Stein H. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patient. *Ann Surg* 2000; 232: 353-61.
3. Ajani J, Bentrem D, Besh D, et al. NCCN Guidelines esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 2. 2013. En: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf) (conexión 5-5-2013).
4. Choi J, Kim J, Jung H, Song I. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), position emission tomography (PET) and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010; 24: 1380-6.
5. Kleinberg L, Powell M, Forastiere A, et al. Survival outcome of E1201: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) randomized phase II trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiotherapy (RT) or irinotecan/cisplatin/RT in endoscopy with ultrasound (EUS) staged esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 15): 4532.
6. Wu T, Chirieac L, Abraham S, et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. *Ann J Surg Pathol* 2007; 31: 58-64.
7. Tepper J, Krasna M, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cis-

platin, fluoracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086-92.

8. van Hagen P, Hulshof M, van Lanschot J, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84.
9. Swisher S, Hofstetter W, Komaki R, et al. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 892-8.
10. Braghetto I, Cardemil G, Burdiles P. Esófaguectomía mini invasiva toracoscópica o laparoscópica. *Rev Chil Cir* 2005; 57: 118-20.



---

# INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori*

---

Dr. Antonio Rollán Rodríguez

## Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) constituye probablemente la infección crónica más extensamente difundida en la especie humana, afectando al 50% de la población mundial y hasta 90% de los que viven en países en vías de desarrollo. *H. pylori* coloniza en forma casi exclusiva la superficie apical del epitelio gástrico, desencadenando una respuesta inflamatoria local (gastritis) de intensidad y extensión variables y una respuesta inmune sistémica fácilmente evidenciable. Sin embargo, esta respuesta inmune específica no es capaz de eliminar la bacteria que, en la mayoría de los casos, persiste durante toda la vida del individuo.

## Epidemiología

La infección por *H. pylori* está ampliamente extendida en todo el mundo, pero presenta una distribución bimodal. Un pequeño grupo de países, pertenecientes al mundo desarrollado, presenta frecuencias que oscilan entre 20 y 40%, mientras un gran grupo de países, pertenecientes al mundo en desarrollo, tienen prevalencias entre 70 y 90%. La diferencia más importante entre los países de alta y baja prevalencia es la incidencia de la infección en la infancia y adolescencia temprana y esto se relaciona con los niveles de saneamiento ambiental, hacinamiento y nivel socio-económico, que son los principales determinantes del riesgo de infección. La infección es rara en la edad adulta. La frecuencia disminuye a medida que los países transitan hacia el desarrollo, lo que parece ser la explicación principal para la sostenida disminución en la tasa de mortalidad por cáncer gástrico en el mundo.

La transmisión de *H. pylori* parece ocurrir principalmente de persona a persona y no se ha identificado un reservorio ambiental significativo. La vía fecal-oral, oro-oral y gastro-oral han sido involucradas y probablemente todas son operativas en diversas circunstancias. Un estudio serológico poblacional muestra que la frecuencia alcanza el 73% en Chile, sin variaciones regionales relevantes, aunque parecen existir diferencias significativas de acuerdo al nivel socio-económico.

La mayor parte de las personas infectadas nunca presentará alguna consecuencia patológica clínicamente significativa, aunque todos desarrollan una gastritis histológica (generalmente asintomática). Menos del 10% desarrollará una úlcera péptica (gástrica o duodenal) y menos del 1% un cáncer gástrico (CG) (adenocarcinoma o linfoma). Se ha postulado que la infección pudiera tener algunos efectos benéficos, como una reducción en la frecuencia de infecciones entéricas y una disminución en la frecuencia de alergias. Estos potenciales beneficios serían relevantes en la infancia y nadie ha postulado un efecto benéfico de *H. pylori* en la edad adulta.

Los determinantes precisos de una evolución tan diversa no son del todo conocidos, pero involucran factores bacterianos (cepas más agresivas determinan mayor respuesta inflamatoria y mayor riesgo de patologías relevantes), factores del huésped

(existen diversos factores genéticos asociados al riesgo) y ambientales (una infección más precoz tiene mayor riesgo de atrofia gástrica y menor riesgo de úlcera duodenal).

La infección por *H. pylori* se ha relacionado con algunas patologías extra digestivas, como anemia ferropriiva sin causa demostrada y trombocitopenia idiopática. Respecto a otras patologías, como aterosclerosis, rosácea y urticaria, los datos epidemiológicos son, hasta ahora, inconsistentes.

## Patogenia

*H. pylori* es una bacteria gram (-), espiroidal, flagelada, capaz de sobrevivir a la acidez gástrica por la acción de una enzima específica, la ureasa, esencial para su sobrevivencia. Esta enzima metaboliza la urea presente en el lumen gástrico generando amonio, lo que eleva el pH alrededor de la bacteria y le permite sobrevivir en el ambiente ácido del estómago. Una vez en el lumen gástrico, *H. pylori* se moviliza mediante sus 4-6 flagelos a través de la capa de mucus y alcanza la superficie apical de las células del epitelio gástrico. La actividad flagelar también es esencial para una colonización completa. La pared bacteriana expresa moléculas que reconocen otras presentes en la célula epitelial gástrica y que le sirven como factores de adherencia, pero la bacteria no invade la mucosa y todos los efectos posteriores son indirectos, debidos a sus productos y a la reacción del huésped. Su rango de pH óptimo es entre 4,5 y 5,5, por lo que su ubicación más habitual es el antro proximal, aunque puede extenderse a todo el estómago e incluso a zonas de metaplasia gástrica en el bulbo duodenal.

*H. pylori* posee múltiples factores de virulencia, que promueven su supervivencia, permiten la colonización, inducen inflamación gástrica y probablemente determinan en parte las consecuencias de la infección. El gen *vacA*, altamente conservado y presente en la mayoría de las cepas, codifica una citotoxina vacuolizante (VacA), capaz de inducir la formación de vacuolas en numerosas células epiteliales. Posee regiones variables, como la región señal (s) y la región media (m), lo que permite múltiples combinaciones alélicas que se asocian a diferencias en la producción de la citotoxina. Otro factor de virulencia es la proteína CagA, codificada por el gen *cagA*, que es un marcador de una región de 40 kb del genoma de *H. pylori*, llamado “islote de patogenicidad” (PAI). El PAI codifica alrededor de 30 genes distintos, que modulan la respuesta inflamatoria local, la producción de citoquinas y las consecuencias de la infección a través de mecanismos no bien determinados. La proteína CagA es “inyectada” por la bacteria al citoplasma de la célula epitelial gástrica, donde es fosforilada por kinasas de la familia Src y luego se fija a la proteína SHP-2, una tirosin-fosfatasa que modula diversas funciones celulares, como la motilidad, proliferación y producción de citoquinas. El polimorfismo en las secuencias que codifican los residuos de tirosina de CagA se relaciona con las consecuencias clínicas de la infección y permite distinguir la cepa CagA (+) del este asiático, de la cepa CagA (+) occidental. La primera se asocia a una mayor respuesta inflamatoria y a una mayor frecuencia de lesiones premalignas gástricas.

Existe correlación entre la presencia de *CagA* y el riesgo de úlcera péptica. El 80-95% de los pacientes ulcerosos o con cáncer gástrico están infectados por cepas CagA (+), pero la frecuencia de CagA (+) en la población general supera el 60%, lo que lo hace poco eficiente como predictor de patología clínicamente significativa.

Dado que *H. pylori* no invade la mucosa, pero determina una importante reacción inflamatoria local, la evolución de esta respuesta inmune local y su regulación constituyen probablemente un elemento clave para determinar las consecuencias de la infección. Factores bacterianos inducen la producción de interleuquina (IL)-8 por parte de células del epitelio gástrico, lo que contribuye al reclutamiento local de neutrófilos, la activación de macrófagos y de linfocitos, a través de múltiples citoquinas. La respuesta inmune celular asociada a *H. pylori* es predominantemente a expensas de linfocitos T helper de tipo 1 (Th1), que se asocia a activación de macrófagos y citotoxicidad, lo que parece ser clave en la generación del daño tisular y en la persistencia de la infección. Estudios en animales demuestran que una respuesta inmune local Th2, asociada a una inactivación de macrófagos y a la producción de anticuerpos específicos de la clase IgA, puede determinar la desaparición de la infección. El paradigma Th1 (proinflamatorio) / Th2 (proregulatorio, asociado a inmunidad) ha sido cuestionado por la identificación de otras poblaciones de células T (Th17), con actividad proinflamatoria, pero que, al menos en animales, participan también en la generación de una respuesta inmune efectiva.

Diversos factores del huésped, como la edad, parecen influir en la respuesta inflamatoria y probablemente en las consecuencias de la infección. Se ha postulado que una infección precoz favorecería una colonización gástrica extensa y el desarrollo posterior de atrofia, mientras una infección más tardía pudiera asociarse a una colonización predominantemente antral y mayor riesgo de úlcera. No existe evidencia directa que corrobore esta hipótesis, aunque un estudio en Chile demostró que los niños tienen una menor inflamación gástrica, una mayor actividad de células Treg y una mayor producción local de citoquinas reguladoras (IL-10 y TGF- $\beta$ ), lo que parece protegerlos de las consecuencias patológicas de la infección.

Polimorfismos genéticos pro-inflamatorios también participan en las consecuencias de la infección. Los polimorfismos más estudiados son los de interleuquina (IL)-1B (alelo 511C/T), IL-1RN (alelo L/L) y el TNF-A (308G/A). Todos ellos se asocian a una respuesta inflamatoria más intensa y por esta vía a un mayor riesgo de patología clínicamente significativa.

La infección por *H. pylori* se asocia también a la aparición de autoanticuerpos contra diferentes antígenos propios, incluyendo la H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa (bomba de protones) y antígenos de Lewis (Le<sup>x-y</sup>), que se expresan en la superficie celular. Esto se debe en parte a la similitud antigénica entre estas proteínas y algunas codificadas por *H. pylori*, como las proteínas de heat-shock (hsp) y el lipopolisacárido de la pared celular (LPS). La presencia de autoanticuerpos se asocia a un mayor riesgo de atrofia gástrica y mayor infiltración epitelial de linfocitos.

Una mejor comprensión de los factores involucrados en la regulación de la respuesta inmune local y sistémica debiera permitir generar nuevas medidas terapéuticas, incluyendo eventualmente una vacuna efectiva.

## Presentación clínica

La infección por *H. pylori* ocurre principalmente en la infancia y es generalmente asintomática. Casos aislados de infección experimental en adultos demuestran que la

infección inicial puede asociarse a dolor abdominal y náuseas, pero en la mayor parte de los casos la infección inicial pasa desapercibida. La evolución posterior, caracterizada histológicamente por la presencia de gastritis persistente, es también asintomática en la mayoría de los casos y los síntomas dependen de la patología asociada.

### ***Úlcera péptica y H. pylori***

La infección por *H. pylori* está presente en 75-95% de los casos de úlcera duodenal (UD) y en 60-80% de los casos de úlcera gástrica (UG). Los números menores corresponden en general a la situación de países con baja prevalencia poblacional de la infección, mientras los números más altos describen la situación de los países con alta prevalencia. En un estudio reciente en Chile, se demostró la presencia de *H. pylori* en 88% de los pacientes con úlcera duodenal.

*H. pylori* induce cambios significativos en la fisiología del estómago, especialmente en la secreción de ácido. Aunque la mayor parte de los sujetos infectados presenta una secreción ácida normal, los pacientes con UD son frecuentemente hipersecretores, lo que se asocia a una gastritis antral acentuada, a un aumento en los niveles post-prandiales de gastrina y a una disminución en la actividad inhibitoria de somatostatina. Esto provoca una mayor carga ácida duodenal y favorece la aparición de metaplasia gástrica en la mucosa duodenal, que puede ser colonizada por *H. pylori*, lo que probablemente determina la aparición de la úlcera a ese nivel. En cambio, los sujetos con UG o cáncer gástrico tienden a ser hiposecretores, lo que se asocia a una inflamación gástrica más extensa y a la aparición de áreas de atrofia de la mucosa gástrica. Estas variaciones en la distribución de la infección y en la secreción ácida dependen probablemente de la interacción entre factores del huésped y de la bacteria, como la edad al momento de la infección, el tipo de respuesta inmune mucosa y los factores de virulencia bacterianos ya mencionados.

La importancia etiológica de *H. pylori* en la génesis de la úlcera péptica gastro-duodenal (UGD) se demuestra por el efecto de la erradicación sobre la historia natural de la enfermedad, que está marcada por una fuerte tendencia a la recurrencia (70% al año). La eliminación de *H. pylori* es tan efectiva como la terapia con antisecretores para lograr la cicatrización, pero muchísimo más efectiva para evitar la recurrencia. Diversos estudios, también en Chile, demuestran que, luego de erradicar *H. pylori*, sin terapia de mantención posterior, la recurrencia de la UD es de 5% al año y la frecuencia de complicaciones ulcerosas es prácticamente nula. La erradicación de la infección por *H. pylori* constituye la terapia de elección en todo paciente con úlcera péptica, ya sea gástrica o duodenal, activa o inactiva, complicada o no complicada, con o sin antiinflamatorios (AINES) intercurrentes y, por lo tanto, la búsqueda de la misma es una obligación ineludible en todas estas circunstancias (ver más adelante).

### ***Cáncer gástrico y H. pylori***

La relación causal entre infección por *H. pylori* y adenocarcinoma gástrico (CG) fue oficialmente reconocida por la IARC (International Agency for Research on Cancer) en 1994, al calificar la bacteria como carcinógeno de tipo I (definitivo). Dos meta-análisis recientes muestran que los pacientes con serología positiva para *H. pylori* tienen un riesgo mayor que los no infectados de presentar un CG, con OR 1,96 (IC95% 1,32-2,78) y 2,04 (IC95% 1,69-2,45), respectivamente. La infección por *H.*

*pylori* es un importante factor de riesgo, pero por sí solo no es suficiente para explicar el desarrollo de adenocarcinoma. El CG de tipo intestinal probablemente se desarrolla a través de múltiples etapas sucesivas, que comienzan con la gastritis crónica asociada a la infección por *H. pylori* y continúa con la gastritis crónica atrófica, la metaplasia intestinal, la displasia y el cáncer. Varios estudios demuestran que la atrofia gástrica se asocia a una disminución del nivel de vitamina C en el lumen gástrico. Esta disminución en la actividad antioxidante pudiera favorecer el daño oxidativo sobre el DNA, llevando al desarrollo de atrofia gástrica y metaplasia intestinal, que se consideran condiciones preneoplásicas. *H. pylori* actúa predominantemente en la etapa inicial de esta cadena de eventos, pero se necesitan múltiples otros factores ambientales concurrentes, lo que explica que la asociación entre riesgo de CG e infección por *H. pylori* sea significativa, pero modesta. *H. pylori* también se asocia al CG de tipo difuso, aunque el proceso carcinogénico en este caso no incluye la atrofia gástrica.

La erradicación de *H. pylori* disminuye leve, pero significativamente, la frecuencia de CG en poblaciones con alta frecuencia de esta neoplasia. Un meta-análisis que incluyó 6 estudios de buena calidad y casi 7.000 sujetos, seguidos por 4-10 años, mostró un RR de 0,65 (IC 95% 0,43-0,98) en el grupo erradicado. El efecto parece marginal, pero los estudios considerados incluyeron (algunos en forma exclusiva) pacientes con atrofia gástrica, metaplasia intestinal e incluso displasia, por lo que es posible suponer que el efecto preventivo pudiera ser mayor si se hubiesen incluido sólo sujetos con gastritis.

Aún cuando la erradicación poblacional de *H. pylori* parece efectiva en la prevención primaria de CG en poblaciones de alto riesgo y ha sido recomendada en algunos consensos, su aplicación masiva requiere resolver múltiples interrogantes pendientes, especialmente el riesgo asociado a la exposición masiva a antibióticos y el costo/beneficio. En el momento actual, existe acuerdo en recomendar la detección y erradicación de *H. pylori* en todo paciente sintomático sometido a endoscopia digestiva, especialmente aquellos con atrofia gástrica y metaplasia intestinal o familiares directos de pacientes con CG (prevención primaria).

En los pacientes con CG demostrado, la erradicación de *H. pylori* no tiene ningún rol terapéutico y, de hecho, una proporción significativa de los pacientes con CG avanzado ya ha perdido la infección al momento del diagnóstico, debido a la instalación progresiva de atrofia y metaplasia intestinal. Sin embargo, luego de un tratamiento quirúrgico (o endoscópico) con preservación gástrica, la erradicación de *H. pylori*, tiene un rol importante en la prevención secundaria de nuevas neoplasias.

Si bien la mucosa gástrica normalmente no contiene tejido linfoide, este aparece luego de la infección por *H. pylori*, probablemente en casi todos los casos. Antígenos de *H. pylori* activan células T, que reclutan células plasmáticas y linfocitos B, los que se organizan formando folículos linfoides bien definidos. Este tejido linfoide asociado a la mucosa (mucosa-associated lymphoid tissue = MALT) ocasionalmente puede dar origen a un linfoma, denominado linfoma MALT (ver capítulo correspondiente).

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

El término dispepsia alude a un conjunto mal definido de síntomas, entre los que destaca el dolor o malestar abdominal, plenitud precoz, flatulencia y náuseas,

que tienen como criterio distintivo la localización predominantemente epigástrica de los síntomas. Constituye una de las causas más frecuentes de consulta, tanto en atención primaria como en la consulta gastroenterológica. En nuestro medio, este síndrome es habitualmente denominado como “gastritis”, lo que es inapropiado, ya que la relación entre los síntomas y la inflamación gástrica es inconsistente. La mayor parte de los sujetos con gastritis son asintomáticos y los síntomas dispépticos son frecuentes tanto en países con alta como con baja frecuencia de infección por *H. pylori*. Algunos estudios poblacionales sugieren que la frecuencia de síntomas dispépticos es mayor en sujetos infectados y otros sólo muestran diferencias en la intensidad de los síntomas.

Cuando el estudio etiológico de un paciente con dispepsia, incluyendo una endoscopia digestiva alta, resulta negativo y se cumplen criterios clínicos definidos (Roma III), es posible plantear el diagnóstico de Dispepsia Funcional (DF). La frecuencia de *H. pylori* en los pacientes con DF reproduce aproximadamente la de la población de origen. Algunos autores han sugerido que la dispepsia asociada a *H. pylori* debiera categorizarse como DF, sólo si los síntomas persisten después de tratar la infección. La erradicación de *H. pylori* tiene un efecto inconsistente sobre los síntomas dispépticos y los estudios publicados muestran resultados heterogéneos. La mayoría no muestra diferencias significativas respecto al placebo aunque algunos meta-análisis demuestran que la erradicación de *H. pylori* se asocia a una mejoría sintomática en algo más de un tercio de estos pacientes, muy similar a lo que se obtiene mediante antisecretores, con beneficio leve, pero significativamente mayor que el placebo (IC 95%: 6-14%) y NNT de 14. La American Gastroenterological Association (AGA) recomienda testear y tratar *H. pylori* (sin endoscopia) como estrategia de elección para dispepsia no complicada en menores de 55 años, si la prevalencia poblacional de la infección es > 10%. En Chile, dado la alta prevalencia de CG y la baja disponibilidad de exámenes no invasivos para *H. pylori*, es razonable bajar a 40 años el límite de edad para indicar una endoscopia (como lo establece el plan AUGE). El leve beneficio terapéutico (10% respecto al placebo) y la eventual prevención de CG, justifican la erradicación de *H. pylori* en todos los pacientes con dispepsia, aunque es importante advertir al paciente que la probabilidad de alivio sintomático es relativamente baja (< 50%).

### ***AINEs y H. pylori***

Entre ambos explican la gran mayoría de las úlceras pépticas, probablemente a través de mecanismos diferentes. La alta frecuencia de infección por *H. pylori* y de uso de antiinflamatorios (AINEs) en la población general, hace que la coexistencia de ambos factores sea también muy frecuente. En relación con el riesgo de úlcera, la relación entre ellos podría ser aditiva, sinérgica, antagónica o indiferente. La información publicada es contradictoria y parece apoyar cada una de estas posibilidades. Múltiples diferencias entre los estudios, incluyendo tipo, dosis y tiempo de uso de AINEs, los efectos medidos (lesiones endoscópicas, histológicas o manifestaciones clínicas) y el tiempo de seguimiento pudieran explicar los resultados discordantes. Es probable, sin embargo que la relación entre *H. pylori* y AINEs sea genuinamente heterogénea. La situación actual puede resumirse en los siguientes conceptos:

1. La infección por *H. pylori* no modifica el riesgo de presentar síntomas digestivos (dispepsia) ni complicaciones en usuarios crónicos de AINEs (más de 3-6 meses de uso) que no han presentado complicaciones hasta ese momento.
2. En pacientes sin uso previo de AINEs, la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de desarrollar lesiones endoscópicas, especialmente duodenales, en las primeras 8 semanas de uso y la erradicación de la infección las previene. La importancia clínica de estas lesiones es discutible.
3. En pacientes con úlcera péptica, especialmente gástrica, asociada a AINEs, la presencia concomitante de *H. pylori* no parece influir negativamente la velocidad de curación de la úlcera al ser tratada con antisecretores.
4. En usuarios de aspirina<sup>®</sup> en mini dosis (75-100 mg), que han sangrado por UGD y que deben mantener el tratamiento, la erradicación de *H. pylori* es comparable al tratamiento de mantención con omeprazol en la prevención de nuevos episodios de hemorragia.
5. En usuarios de AINEs en dosis terapéuticas, que han sangrado por UGD y que deben mantener el tratamiento, la erradicación de *H. pylori* es menos eficaz que la terapia con omeprazol en la prevención de nuevos episodios de hemorragia.

En resumen, debe indicarse erradicación de *H. pylori* en todo paciente con UGD, independiente de la asociación con AINEs. Si la patología concomitante exige mantener los AINEs en un paciente con UGD, la erradicación de *H. pylori* no es suficiente para evitar la recurrencia y debe agregarse una terapia de mantención con antisecretores. Es posible que la erradicación de *H. pylori* sea suficiente en usuarios de aspirina<sup>®</sup> en minidosis, aunque esto debe confirmarse a largo plazo. En usuarios crónicos de AINEs, que no han presentado síntomas ni complicaciones durante el tratamiento, la erradicación de *H. pylori* no ha demostrado utilidad. Antes de iniciar un tratamiento crónico con AINEs probablemente sea beneficioso el detectar y erradicar *H. pylori*, especialmente si existe algún otro factor de riesgo concomitante (edad avanzada, sexo femenino, corticoides, coagulopatía).

### **RGE y *H. pylori***

El reflujo gastroesofágico (RGE) no tiene una relación directa significativa con la infección por *H. pylori*. Desde el punto de vista epidemiológico, diversos estudios sugieren que la frecuencia de *H. pylori*, en los pacientes con RGE, es levemente menor que en la población de referencia (sin RGE), especialmente a expensas de la infección por cepas CagA+ y esto es más evidente en poblaciones con alta prevalencia de *H. pylori*. Fisiopatológicamente, *H. pylori* potencia el efecto de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) sobre la secreción de ácido gástrico y es posible que la erradicación de *H. pylori* y la curación de la gastritis pudieran aumentar la secreción ácida gástrica en la minoría de pacientes que había desarrollado hipoclorhidria como consecuencia de la infección. Esto ha llevado a plantear un “efecto protector” de *H. pylori* sobre el RGE y sus consecuencias más graves, como la esofagitis erosiva, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico. La evidencia clínica es controversial. En niños, un estudio mostró que *H. pylori* constituye un factor de riesgo para la presencia de esofagitis erosiva. En adultos, algunos estudios sugieren que *H. pylori*

tiene un efecto protector sobre el RGE y que, en algunos casos la erradicación induce RGE, mientras otros no muestran interacción significativa entre ambos. La evidencia disponible sugiere que, en la mayoría de los casos, no existe interacción clínica significativa entre el RGE y *H. pylori* y los antisecretores actualmente disponibles son capaces de compensar el eventual aumento en la secreción ácida que pudiera ocurrir en algunos pacientes luego de la erradicación.

La mayor parte de los pacientes con RGE requieren uso crónico de IBP para el manejo de su enfermedad y se ha sugerido que la infección por *H. pylori* podría aumentar el riesgo de atrofia gástrica en este grupo de pacientes. Algunas guías clínicas incluyeron esta circunstancia dentro de las indicaciones de erradicación, pero estudios posteriores mejor diseñados, no han confirmado esta hipótesis. En suma, la presencia o el eventual riesgo de RGE no debiera inhibir la erradicación de *H. pylori*, ni la infección debiera influir en el tratamiento del RGE.

### ***Endoscopia digestiva alta (EDA) y H. pylori***

Dado que no existen programas de pesquisa de *H. pylori* (ni CG) en población asintomática, la mayor parte de los casos se detectan durante una EDA, indicada por síntomas digestivos. La detección de *H. pylori* es obligatoria cuando existe una patología con clara indicación de erradicación, como UGD (activa o inactiva), gastropatía erosiva intensa, lesiones sospechosas de CG o linfoma MALT y antecedente familiar de CG. Existe cierta controversia respecto a la indicación de buscar *H. pylori* en pacientes con EDA normal. La mayor parte de ellos corresponden a RGE sin esofagitis, en los que la erradicación de *H. pylori* no tiene impacto clínico relevante, o a DF (síntomas digestivos altos con EDA normal), condición en la que la erradicación de *H. pylori* constituye una estrategia terapéutica recomendable. Adicionalmente, en países con alta frecuencia de CG como Chile, la erradicación de la bacteria constituye una alternativa probablemente efectiva para reducir la incidencia de CG, por lo que todos los pacientes con indicación de EDA tienen indicación de buscar *H. pylori*. La oportunidad de la posterior erradicación de la bacteria debe discutirse con el paciente, considerando costo, riesgo y beneficio (clínico vs epidemiológico), pero probablemente deba aconsejarse en la mayoría de los casos (beneficio > riesgo).

En la práctica clínica habitual, la forma más simple de detectar *H. pylori* es mediante test de ureasa, que puede sustituirse por la histología cuando está indicado tomar biopsias, aunque es necesario tomar muestras específicas en antro proximal o cuerpo distal para este propósito (Tabla 1).

El diagnóstico de infección por *H. pylori* mediante la visión endoscópica ha motivado diversas publicaciones. El único signo endoscópico confiable (con endoscopios estándar) es la presencia de una fina nodulación regular, blanquecina, de distribución segmentaria en el tercio medio o distal del estómago, más evidente en visión tangencial y que puede destacarse mediante cromoscopia (gastropatía nodular). En nuestro medio se ha denominado “gastritis folicular o linforeticular”, sugiriendo que la nodulación es consecuencia de la presencia de folículos linfoides y, por esta vía, que pudiera aumentar el riesgo de linfoma MALT. Ambas inferencias son incorrectas. Los folículos linfoides son mucho más pequeños que los nódulos observados y están presentes con frecuencia parecida en pacientes con y sin gastropatía nodular y esta

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

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

última es más frecuente en niños y adolescentes que en adultos (mientras el linfoma MALT es más frecuente en adultos). La presencia de gastropatía nodular hace muy probable la presencia de la bacteria (alto VPP), pero su ausencia no permite descartarla (bajo VPN). Otros signos endoscópicos asociados a *H. pylori* incluyen anomalías en el patrón de pits y en la visibilidad y distribución de la vascularización mucosa superficial (vénulas colectoras), pero su determinación confiable requiere magnificación y/o cromoscopia digital. Aun cuando endoscopistas expertos, utilizando instrumentos de última tecnología, pueden alcanzar probablemente una alta certeza diagnóstica en la detección de gastritis asociada a *H. pylori*, los métodos diagnósticos actualmente disponibles, especialmente el test de ureasa, son lo suficientemente precisos, simples, baratos y reproducibles, como para justificar su posición predominante y es poco probable que el diagnóstico endoscópico alcance niveles comparables de precisión diagnóstica (Tabla 1).

## Diagnóstico

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

## Tratamiento infección por *H. pylori*

### Indicaciones de tratamiento

En general es altamente recomendable la confirmación de la presencia de la infección mediante algún test diagnóstico, sin embargo, sujetos con úlcera GD, sin historia de AINes, en poblaciones de alta frecuencia, pudieran ser erradicados sin confirmación.

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

- UGD, activa o cicatrizada, con o sin complicaciones, con o sin AINes intercurrentes.
- Linfoma MALT gástrico o duodenal (terapia única en MALT de bajo grado, con compromiso superficial de la pared del estómago).
- Adenocarcinoma gástrico sometido a gastrectomía parcial o resección endoscópica.
- Antecedentes familiares (primer grado) de cáncer gástrico.
- Púrpura trombocitopénico idiopático (PTI), con *H. pylori* (+).
- Anemia ferropriva sin causa clara (especialmente en niños), con *H. pylori* (+).

Indicaciones generalmente aceptadas incluyen las siguientes:

- Demostración de atrofia gástrica y/o metaplasia intestinal en una biopsia gástrica.
- Dispepsia no investigada (sin endoscopia), sin signos clínicos de alarma y *H. pylori* (+).
- Dispepsia aparentemente funcional, con EDA normal y *H. pylori* (+).

- Previo a iniciar terapia crónica con AINEs.
- Terapia prolongada con IBP.
- Test diagnóstico positivo para *H. pylori* (en cualquier circunstancia).

En este último grupo, la erradicación debe discutirse caso a caso, considerando patologías concomitantes, edad y preferencias del paciente y es razonable que muchos de estos casos no sean finalmente tratados.

La erradicación poblacional de *H. pylori* en poblaciones con alto RR de CG ha sido planteada (Consenso Asia Pacífico), pero no está recomendada en ninguna guía clínica hasta ahora.

No existe la terapia ideal. La multiplicidad de esquemas empleados da cuenta de las dificultades en lograr un esquema que sea, simultáneamente, efectivo, seguro y aceptable por los pacientes. La terapia empírica (sin conocer la susceptibilidad antibiótica de la cepa involucrada) es la forma de enfrentamiento inicial recomendada en todo el mundo, principalmente por el bajo rendimiento (promedio) del cultivo y su baja disponibilidad. Existe evidencia que sugiere que una terapia guiada por la sensibilidad antibiótica es más efectiva. La disponibilidad creciente de métodos moleculares para detectar resistencia antibiótica, no dependientes de cultivo, debiera favorecer la implementación de una terapia primaria ajustada a la sensibilidad.

Las terapias actuales de primera línea incluyen las siguientes:

- **Terapia Triple Estándar:** Inhibidor de la bomba de protones (IBP) dosis estándar (DE) c/12 h + claritromicina 500 mg c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h por 10-14 días. Un meta-análisis sugiere que la efectividad aumenta levemente si la duración del tratamiento se prolonga de 7 a 14 días.
- **Terapia Secuencial:** IBP DE c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h días 1-5 y IBP DE + claritromicina 500 mg c/12 h + tinidazol/metronidazol 500 mg c/12 h días 5-10.
- **Terapia Cuádruple:** Bismuto (subcitrate de bismuto coloidal) 240 mg c/6 h + IBP DE c/12 h + tetraciclina 500 mg c/6 h + metronidazol 500 mg c/8 h por 10-14 días.
- **Terapia Concomitante:** IBP DE c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h + claritromicina 500 mg c/12 h + tinidazol/metronidazol 500 mg c/12 h días por 10-14 días.

No existen diferencias demostradas entre los IBP disponibles. La eficacia global de la terapia triple ha disminuido progresivamente a lo largo de los años, fluctuando actualmente entre 70 y 85% en diferentes regiones, lo que está principalmente determinado por la creciente tasa de resistencia a claritromicina, que a su vez depende de la exposición poblacional. Diversos estudios, en su mayoría italianos o europeos, sugieren que la terapia secuencial es más efectiva que la triple, en entornos con alta resistencia a claritromicina, pero estos resultados deben ser confirmados fuera de Europa. Un reciente estudio multicéntrico internacional en Latinoamérica, incluyendo Chile, mostró que la terapia triple sigue siendo el esquema de elección. En alérgicos a penicilina, puede utilizarse terapia cuádruple (con bismuto) o terapia triple sustituyendo la amoxicilina por tetraciclina, quinolonas, furazolidona u otros. La tasa de erradicación es menor en fumadores y pacientes dispépticos en comparación con no

fumadores y pacientes con UGD. Las quinolonas (levofloxacino o moxifloxacino) han demostrado eficacia similar o superior a la claritromicina en esquemas triples o cuádruples, pero la rápida aparición de resistencia ha motivado la sugerencia de mantenerlas como opciones de segunda línea.

No es necesario prolongar la terapia con antiseoretos más allá de dos semanas, ni siquiera cuando el paciente es portador de una UGD activa con o sin complicaciones, para no elevar innecesariamente el costo del tratamiento. La erradicación de la bacteria se asocia a la curación de la úlcera en > 95% de los casos.

Dado el rendimiento subóptimo, la erradicación debiera confirmarse al menos 4-6 semanas después de completado el tratamiento. Durante este período el paciente no debe recibir antibióticos ni IBP.

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

- Re-evaluar la indicación de erradicación. Si la indicación era “epidemiológica” (disminuir el riesgo futuro de CG en un sujeto con riesgo promedio), es razonable discutir con el paciente el costo-beneficio.
- Chequear el esquema de tratamiento inicial empleado, la duración y la adherencia. Escoger la opción de retratamiento más efectiva posible, lo que implica reemplazar los dos antibióticos siempre que sea posible y tratar por 14 días si se utiliza una terapia triple.
- Si la terapia inicial fue inapropiada (sólo un antibiótico o duración menor de 7 días) o incluyó metronidazol, retratar con alguna terapia de primera línea por 10-14 días.
- Si la terapia inicial incluyó claritromicina: retratar con terapia cuádruple.
- Si no es posible reemplazar los dos antibióticos, debe preferirse el reemplazo de aquellos con mayor frecuencia de resistencia: metronidazol > claritromicina > amoxicilina.

Los esquemas de segunda línea son múltiples y continúan apareciendo nuevas opciones, que incluyen furazolidona, levofloxacino, rifabutina y muchos otros. La mayor parte de ellos no ha sido evaluada en forma sistemática en nuestro medio. En caso de fracaso terapéutico, debiera evaluarse la resistencia antibiótica de la cepa involucrada cada vez que esto sea posible. La aparición de test diagnósticos genético-moleculares, que no requieren cultivo previo, debiera aumentar la disponibilidad de este recurso. Iniciativas de vigilancia epidemiológica, permitirían precisar las tendencias locales y evolución de la resistencia a los diferentes antibióticos y ayudaría a diseñar esquemas terapéuticos más efectivos.

El uso de 2-3 antibióticos por hasta 2 semanas se asocia a molestias digestivas en 20-60% de los casos, incluyendo diarrea, dolor abdominal, náuseas y mal gusto en la boca. Generalmente son leves, predominan en los primeros tres días de terapia y, si son adecuadamente advertidas al paciente, no comprometen la adherencia a la terapia. Complicaciones más graves incluyen alergia o infección por *Clostridium difficile*, que son muy infrecuentes.

El uso de probióticos, específicamente diversos *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, ha sido evaluado como coadyuvante a la terapia con antibióticos. Diversos meta-análisis

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

### Recurrencia post tratamiento

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

### Referencias

1. Harris A. Dyspepsia and *Helicobacter pylori*: test, treat or investigate? Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11 (Suppl 1): S31-35.
2. Hawkey C, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter* eradication for lesion prevention. Lancet 1998; 352: 1016-21.
3. Huang J, Sridhar S, Chen Y, Hunt R. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998; 114: 1169-79.
4. Ferreccio C, Rollán A, Harris PR, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 662-7.
5. Fuccio L, Zagari R, Eusebi L, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? Ann Intern Med 2009; 151: 121-8.
6. Ford A, Moayyedi P, Jarbol D, Logan R, Delaney B. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* 'test and treat' compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 534-44.

7. Greenberg E, Anderson G, Morgan D, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011; 378: 507-14.
8. Fock K, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific Gastric Cancer Consensus Conference. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 351-65.
9. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008; 13: 56-61.
10. Hunt R, Xiao S, Megraud F, et al. World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011; 20: 299-304.

---

# ÚLCERA PÉPTICA

---

*Drs. Alberto Espino Espino y Arnoldo Riquelme Pérez*

## Introducción

La úlcera péptica (UP) es una enfermedad de gran relevancia epidemiológica que compromete el tracto gastrointestinal, principalmente al estómago y duodeno proximal. Su incidencia ha decrecido desde la última mitad del siglo XX, por una disminución de las tasas de infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y por el aumento del uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP); aunque sigue afectando a numerosas personas en todo el mundo, por el incremento del uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) asociado al envejecimiento de la población.

## Definiciones

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

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

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

La úlcera duodenal (UD) ocurre mayoritariamente en la primera porción del duodeno (> 95%), en 90% se localizan a 3 cm del píloro. Son histológicamente similares a UGs. Las UDs malignas son extremadamente raras por lo que no deben ser biopsiadas de manera rutinaria (Tabla 2).

## Epidemiología

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

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

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

En Chile, contamos con información obtenida de un programa de pesquisa de cáncer gástrico en una población de alto riesgo, siendo evaluados con endoscopia digestiva alta 5.725 pacientes sintomáticos, de los cuales 83,6% presentó hallazgos endoscópicos benignos; 9,2% UG, 4,8% UD y 1,69% patología maligna. En 78,7% el test de ureasa fue positivo; en presencia de UG 81,5% y en UD 88,8%.

## **Fisiopatología**

El denominador común final en la producción de una UP es la digestión ácido peptídica de la mucosa. De ahí la vigencia del antiguo refrán de Schwartz: “*no ácido, no úlcera*”, lo que se demuestra en el hecho de que la UP se ubica exclusivamente en las vecindades de la mucosa productora de ácido y que la supresión ácida se asocia casi invariablemente a una rápida cicatrización de la úlcera (aunque recurra rápidamente al suspender la terapia). Es importante tener en claro que el ácido gástrico contribuye a la persistencia del daño de la mucosa, no a su generación. Además, la mayoría de las personas secretan ácido y menos de 10% desarrollan úlcera. Clásicamente se ha considerado la úlcera como el resultado de un desbalance entre factores agresivos, que dañan la mucosa y factores defensivos, que tienden a protegerla o a estimular su regeneración. La UD parece depender más bien de un aumento en los

Tabla 2. Diferencias entre úlcera gástrica y úlcera duodenal

|                         | Gástrica  | Duodenal  |
|-------------------------|---|---|
| Epidemiología           | > Frecuencia en mujeres mayores   | > Frecuencia en hombres jóvenes                                     |
| Etiopatogenia           | <i>H. pylori</i> (60-80%)<br>AINEs (25%)  | <i>H. pylori</i> (90-95%)<br>AINEs (5%)                             |
| Presentación clínica    | Síndrome ulceroso<br>Baja de peso<br>Anorexia                                     | Síndrome ulceroso<br>Vómito retencional                             |
| Complicaciones          | Hemorragia digestiva  | Hemorragia digestiva<br>Perforación<br>Estenosis                    |
| Estudio diagnóstico     | Endoscopia<br>Detección <i>H. pylori</i><br>Siempre Biopsias (histología)         | Endoscopia<br>Detección <i>H. pylori</i>                            |
| Diagnóstico diferencial | Adenocarcinoma<br>Linfoma   | Linfoma (raro)<br>Crohn duodenal (muy raro)                         |
| Seguimiento             | Control endoscópico de cicatrización<br>8-12 semanas post-tratamiento<br>Biopsias | Control clínico   |
| Tratamiento             | Erradicación <i>H. pylori</i><br>Suspensión AINEs<br>Antisecretores               | Erradicación <i>H. pylori</i><br>Suspensión AINEs<br>Antisecretores |

factores agresivos, mientras que la UG depende de la disminución de los factores defensivos (Figura 1). Factores agresivos exógenos, tales como *H. pylori*, AINEs, alcohol y endógenos, tales como bilis, ácido y pepsina, pueden alterar las líneas de defensa, seguido de difusión retrógrada de hidrogeniones y subsecuente daño de la mucosa. Aunque las anomalías de la mucosa están consistentemente presentes

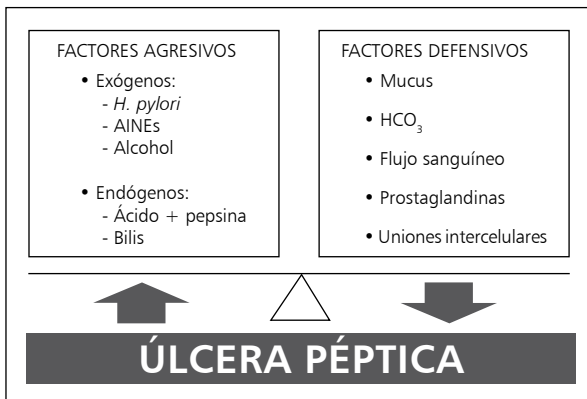


Figura 1. Fisiopatología de la úlcera péptica.

con la infección de *H. pylori* (gastritis crónica activa), y uso de AINEs (inhibición de prostaglandinas), una úlcera con manifestación clínica se desarrolla sólo en un pequeño número de pacientes. Los factores defensivos, tales como mucus, flujo sanguíneo mucoso, uniones intercelulares estrechas y restitución celular y epitelial, parecen prevenir el desarrollo de úlceras. Otros factores patogénicos a considerar son: altos niveles de secreción ácida, bajos niveles de secreción de bicarbonato de sodio, metaplasia gástrica y exposición al tabaco.

## Etiología

Las causas más comunes de UP (Tabla 3) son la infección por *H. pylori*, consumo de AINEs y uso asociado de otros fármacos como anticoagulantes y corticoides. Causas menos comunes son el estrés fisiológico intenso (paciente crítico, gran quemado, trauma, sepsis o cirugía mayor), estados hipersecretorios (Ej: síndrome Zollinger-Ellison), neoplasias (carcinoma gástrico, linfomas), infecciones (Ej: virus del *Herpes simplex* tipo 1 o HVS-1, Citomegalovirus) y enfermedades inflamatorias (Ej: enfermedad de Crohn).

### a) *Helicobacter pylori*

Hace más de 20 años que los australianos Marshall y Warren (Nobel en Fisiología y Medicina de 2005) aislaron y cultivaron en mucosa gástrica humana una bacteria espiralada gram negativa, conocida actualmente como *H. pylori*. Demostraron su papel en la gastritis crónica activa y en la UP. Este conocimiento generó una revo-

Tabla 3. Causas de úlcera péptica

| Causas  | Comentarios   |
|---|---|
| <b>Comunes</b>  |   |
| Infección por <i>H. pylori</i>  | 60-95%  |
| AINEs   | 5-20%<br>Asociado a factores de riesgo (ver Tabla 4)  |
| Otros fármacos  | Anticoagulantes, corticoides, bifosfonatos, cloruro de potasio, agentes quimioterapéuticos (fluoracilo) |
| <b>Menos comunes</b>  |   |
| Estrés (vascular)   | Paciente crítico, sepsis, gran quemado, politraumatizado, cirugía mayor                                 |
| Neoplasias  | Adenocarcinoma gástrico, linfomas   |
| Estados hipersecretorios (Zollinger-Ellison, mastocitosis sistémica, hiperplasia antral de células-G, síndrome de antro retenido y leucemias basofílicas) | Múltiples úlceras (esofágo, estómago, duodeno y yeyuno)   |
| Infecciosas   | Virus <i>Herpes simplex</i> 1 (HVS-1), Citomegalovirus  |
| Inflamatorias   | Enfermedad de Crohn   |

lución paradigmática en el entendimiento y tratamiento de las patologías gástricas y duodenales tanto benignas como malignas.

Se ha determinado un mayor riesgo de desarrollar UP en infección por *H. pylori*, identificándose en 90-95% de las UD y en 60-80% de las UG. Sin embargo, la frecuencia poblacional de *H. pylori* en Chile es aproximadamente de 80%, de modo que la mayor parte de los infectados nunca desarrollará una úlcera. Esto depende probablemente de la interacción de factores dependientes de la bacteria (existen cepas “ulcerogénicas”) y del huésped (edad de infección, tipo de respuesta inmune local y efecto de la infección sobre la secreción de ácido). Los mecanismos exactos por los que *H. pylori* se asocia a UP son desconocidos, pero no dependen de un daño directo, dado que se trata de un agente no invasivo. Altera la regulación de la secreción ácida, al aumentar la secreción antral de gastrina y disminuir la de somatostatina. Otros mecanismos potencialmente involucrados son el tipo de respuesta inmune de la mucosa gástrica. Es posible obtener una rápida cicatrización de la UD al erradicar la bacteria, aún sin inhibir concomitantemente la secreción ácida, lo que demuestra su papel patogénico, con la ventaja adicional de disminuir en forma muy significativa el riesgo de recurrencia. Para más detalles revisar el capítulo Infección por *H. pylori*.

#### b) AINEs

Son los responsables de la mayoría de las UPs no causada por *H. pylori*. Los usuarios de AINEs desarrollan en 10% UD y hasta en 15% UG. Los factores de riesgo asociados a su desarrollo incluyen edad avanzada, historia previa de hemorragia digestiva, el uso asociado de más de un tipo de AINEs, el uso concomitante con anticoagulantes y corticoides (Tabla 4). Recientemente se ha determinado que ciertos polimorfismos de la vía del citocromo p450 2C9 que metabolizan varios tipos de AINEs (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y celecoxib), predisponen genéticamente al desarrollo de UP y al mayor riesgo de sangrado. En cuanto al riesgo de complicaciones de UP, el período inicial de uso podría estar asociado a un mayor riesgo, posiblemente explicado por adaptación gástrica. Sin embargo, recientes estudios de cohorte y meta-análisis indican que el riesgo permanece constante en el tiempo durante la exposición a AINEs. Después de la suspensión de AINEs el riesgo de complicaciones declina rápidamente, sin embargo, comienza a incrementarse 2 meses antes de retornar al basal.

**Tabla 4. Factores de riesgo asociados a úlceras por AINEs**

| Definitivos   | Posibles                       |
|---|--------------------------------|
| UP previa   | Infección por <i>H. pylori</i> |
| Complicación gastrointestinal previa inducida por AINEs                 | Tabaquismo                     |
| Edad avanzada   |                                |
| Uso concomitante de corticoides y/o anticoagulantes                     |                                |
| Altas dosis o combinación de AINEs, incluyendo bajas dosis de aspirina® |                                |
| Comorbilidades  |                                |
| Uso de etanol   |                                |
| Predisposición genética: polimorfismo citocromo p450 2C9                |                                |

**c) *Ácido acetil salicílico (AAS)***

Es el AINE más comúnmente asociado con complicaciones ulcerosas. El uso de sólo 30 mg de AAS es capaz de suprimir la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica. El uso de bajas dosis incrementa en 2 a 3 veces el riesgo de complicaciones. Un meta-análisis de 66.000 sujetos de estudios controlados randomizados, usando AAS *versus* placebo o no tratamiento, determinó un 68% de riesgo relativo (RR) y que a 28 meses, uno de cada 106 pacientes con consumo crónico de AAS, presenta lesiones pépticas sintomáticas como evento adverso (95% IC, 82-140).

**d) *AINEs y Anticoagulantes***

En pacientes expuestos o no expuestos a AINEs, el uso de anticoagulantes incrementa el riesgo de sangrado de úlceras pre-existentes debido a sus propiedades anti-hemostáticas. Los AINEs son prescritos en usuarios de anticoagulantes en alrededor de 13% de sujetos de edad avanzada. El riesgo de UP incrementa importantemente (RR 12,7; 95% IC: 6,3-25,7), y a 12 meses uno de cada 40 pacientes presenta lesiones pépticas sintomáticas. Los anticoagulantes por sí solos incrementan también el riesgo (RR 4,3; 95% IC: 2,6-7,2) y a 12 meses, uno de cada 147 pacientes presenta lesiones pépticas sintomáticas.

**e) *AINEs y corticoides***

Uno de cada siete sujetos de edad avanzada usa AINEs y corticoides. Estos pacientes tienen un incremento de riesgo de complicaciones (RR 14,6; 95% IC: 6,7-32,0) y a doce meses, uno de cada 13 pacientes presenta una complicación. Aunque el uso de corticoides por sí solo no incrementa el riesgo (Odds ratio 1,1; 95% IC, 0,5-2,1).

## **Clínica**

El rango de hallazgos clínicos va desde UP silente con hemorragia digestiva o perforación, a los típicos síntomas de dispepsia y dolor epigástrico (síndrome ulceroso). En la clásica clínica de UP, el dolor puede ocurrir 2 a 3 horas después de las comidas, se exacerba por el ayuno y mejora con alimentos o antiácidos. En la UP no complicada, el examen físico tiende a ser normal. En la UP complicada incluye hematemesis y/o melena, vómitos asociados a obstrucción del vaciamiento gástrico, o abdomen agudo con perforación.

## **Diagnóstico**

Existen varias alternativas de estudio y manejo para los pacientes que presentan síntomas sugerentes de UP. Estas incluyen terapia empírica con antisecretores, terapia empírica para erradicar *H. pylori* con o sin estudio diagnóstico (no invasivo) previo y endoscopia digestiva alta (EDA) con detección de *H. pylori* y terapia subsiguiente. Diversas simulaciones computacionales sugieren que una terapia empírica con antisecretores o antibióticos es más costo-efectiva, cuando no existen signos de alarma

asociados. Sin embargo, la alta frecuencia de cáncer gástrico en Chile, la baja disponibilidad de métodos no invasivos para detectar *H. pylori* y el alto costo relativo de una terapia antibiótica efectiva, hacen que la confirmación diagnóstica sea la estrategia más comúnmente escogida.

La EDA es el procedimiento de elección para confirmar el diagnóstico y debiera realizarse en prácticamente todos los casos. Su sensibilidad y especificidad superan el 95%. El estudio radiográfico con bario de esófago, estómago y duodeno (Rx EED) es menos sensible y específico. Su principal desventaja es que no permite obtener muestras para histología y/o detección de *H. pylori*, por lo que ha sido reemplazada por la EDA en el estudio de un paciente con síndrome ulceroso.

Cuando la EDA confirma la presencia de UP no es necesario realizar otros exámenes, tales como ecotomografía o tomografía computada (TC) de abdomen.

La gastrinemia está indicada sólo cuando existen elementos clínicos para sospechar gastrinoma: úlcera post-bulbar, úlceras múltiples, diarrea asociada, úlcera refractaria o recurrente a pesar de erradicación de *H. pylori* y suspensión de AINEs, pliegues gástricos gigantes y neoplasia endocrina asociada.

Siempre que se demuestra una UP es necesario buscar la presencia concomitante de *H. pylori*, lo que puede realizarse mediante diferentes técnicas, siendo la más empleada el test de ureasa rápido en una muestra de mucosa antral obtenida durante la EDA.

## Complicaciones

### a) Hemorragia

Es la complicación más frecuente de la UP (10%), puede ser lenta y oculta por hemorragia del tejido granulador, o violenta e incluso fulminante por la rotura de una arteria de la submucosa o de las tunicas subyacentes, corroída por el jugo gástrico (diabrosis).

### b) Perforación

En algunos casos el proceso necrotizante puede atravesar toda la pared del órgano y comprometer estructuras vecinas. Si la UP está ubicada en la pared anterior del estómago o duodeno, puede perforarse a la cavidad peritoneal, produciendo peritonitis (química y luego purulenta). Si está ubicada en la cara posterior, puede perforarse al páncreas, provocando dolor intenso, o a la transcavidad de los epiplones produciendo peritonitis localizada y/o colecciones.

### c) Obstrucción

La extensión de la cicatriz puede determinar retracción y distorsión de la pared y condicionar obstrucción a nivel del píloro, menos frecuentemente del cardias o de la porción media del estómago.

### d) Carcinoma

Se ha observado una frecuencia levemente mayor de desarrollo de carcinoma en el borde de las úlceras gástricas; esto no ocurre en las duodenales.

## Manejo

El tratamiento actual de la UP es la erradicación del *H. pylori*, siempre que sea posible. Históricamente, el reposo en cama, uso de leche y dieta blanda, fueron indicados para la UP. Cambios en la dieta actualmente no son aconsejados. Las únicas medidas generales recomendadas son discontinuar el tabaco y uso de AINEs. Aunque ciertas comidas, tales como comidas picantes y salsas, quizás incrementan los síntomas dispépticos de los pacientes, ellos no causan la enfermedad ulcerosa, ni tampoco interfieren con su curación.

### a) Erradicación del *Helicobacter pylori*

Es la única medida terapéutica que modifica la historia natural de la enfermedad. La tasa de recurrencia de UP ha disminuido desde 90% al año hasta 1 a 2% después de su erradicación. El esquema más empleado incluye un IBP (omeprazol, lansoprazol o esomeprazol) asociado a dos antibióticos (terapia triple). Los antibióticos más utilizados son amoxicilina, claritromicina, metronidazol y furazolidona. El metronidazol no es generalmente aconsejable en nuestro medio, dado a la alta frecuencia de resistencia *in vitro*. La efectividad de los diversos esquemas fluctúa entre 75 y 95%.

La recomendación de la duración de la terapia para erradicación es 10 a 14 días. En Chile un estudio controlado randomizado de pacientes con dispepsia no ulcerosa o UP, tratados con omeprazol 20 mg *c/12 h*, amoxicilina 1 g *c/12 h* y claritromicina 500 mg/12 h por 7 o 14 días, demostró en 131 pacientes, una tasa de erradicación a 6 semanas post-tratamiento de 78,3% (7 días) y 85,5% (14 días) sin diferencias significativas, con una tasa de efectos adversos similares en ambos grupos. En un seguimiento a largo plazo (42 meses), este mismo grupo presentó una tasa de reinfección de 13,3% y 19% en OAC7 y OAC14 respectivamente. Recientemente, un estudio multicéntrico realizado en Latinoamérica, comparó en más de 1.000 sujetos el esquema tri-asociado por 14 días, el secuencial por 10 días, además del esquema concomitante por 5 días (lansoprazol, amoxicilina, claritromicina y metronidazol). La tasa de erradicación del esquema tri-asociado fue superior en 5,6% al esquema secuencial (82,2 *versus* 76,5%) por lo que se recomienda terapia tri-asociada y por un tiempo prolongado.

Los antisecretores deben incluirse en el tratamiento inicial ya que mejoran la efectividad de los antibióticos, se asocian a una respuesta sintomática más rápida y probablemente aceleran la velocidad de cicatrización de la úlcera. Permiten tratar además, condiciones asociadas frecuentes, como la esofagitis por enfermedad por reflujo gastroesofágico, cuya respuesta a la erradicación es poco consistente. No está indicado prolongar la terapia con antisecretores más allá de las 2 semanas, excepto en los siguientes casos: UP asociada a AINEs, especialmente si no es posible suspenderlos, esofagitis erosiva asociada (mantener por 4-8 semanas), UP recurrente a pesar de erradicación de *H. pylori* y/o suspensión de AINEs y gastrinoma (sin opción quirúrgica). Para más detalles remitirse al capítulo sobre *H. pylori*.

**b) Terapia endoscópica**

La confirmación endoscópica de la cicatrización de la úlcera es recomendable realizarlo en todas las UGs, después de 8 a 12 semanas post-tratamiento, lo que permite realizar biopsias para confirmar benignidad y erradicación de *H. pylori*. No se considera en el control de UD tratada y asintomática.

**c) Cirugía**

Está indicada frente al desarrollo de complicaciones no manejables médicamente y/o endoscópicamente. En agudo, la HDA masiva que no es posible controlar endoscópicamente, es necesario resolverla de urgencia mediante cirugía clásica, resecaando la úlcera y reparando la pared si es gástrica o realizando hemostasia mediante puntos si es duodenal. En el caso de la perforación, es posible el aseo peritoneal y la reparación de la lesión mediante cirugía laparoscópica o clásica.

El síndrome pilórico que condiciona obstrucción al vaciamiento gástrico por secuelas de enfermedad péptica, requiere en algunas oportunidades de antrectomía o gastrectomía subtotal que en la actualidad pueden ser abordadas por vía laparoscópica.

**Agradecimientos**

Al Dr. John Bohle, Residente de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Referencias**

1. Cryer B, Spechler J. Peptic Ulcer Disease. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Elsevier, 8ª ed. 2006; págs. 1091-104.
2. Mangan T. Peptic Ulcer Disease. Mayo Clinic. Gastroenterology and Hepatology. Board Review. Stephen C. Hauser. 2ª ed. 2006; págs. 49-56.
3. Chuaqui B, Duarte I. Lecciones de Anatomía Patológica: Anatomía patológica del aparato digestivo. Ed. Universidad Católica, Santiago. <http://escuela.med.puc.cl/publ/Anatomia-Patologica/Indice.html> (conexión 2-4-13).
4. Ortega J, Calvo A, Gabrielli L, et al. Frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con patología gastrointestinal benigna. Gastroenterol latinoam 2005; 16: 336.
5. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. Gastroenterology 2007; 133: 465-71.
6. Aalykke C, Lauritsen K. Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 705-22.
7. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2007; 133: 985-1001.
8. Riquelme A, Soza A, Pedreros C, et al. Optimal length of triple therapy for *H. pylori* eradication in a population with high prevalence of infection in Chile. World J Gastroenterol 2007; 13: 2967-72.

9. Espino A, Edwards D, Lira F, Riquelme A, Rollán A. Frecuencia de reinfección por *Helicobacter pylori* en pacientes erradicados exitosamente con triple terapia por 7 o 14 días. Análisis preliminar de seguimiento a largo plazo. *Gastroenterol latinoam* 2007; 18: 438.
10. Greenberg E, Anderson G, Morgan D, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet*; 2011; 378: 507-14.

---

# CÁNCER GÁSTRICO

---

*Drs. Fernando Fluxá García y Carlos Benavides Castillo*

## **Introducción**

El cáncer gástrico (CG) presenta una prevalencia muy variable en las diferentes regiones del mundo, siendo las más altas en Asia, Europa del Este y América Latina. A pesar que la incidencia ha bajado en muchas de estas áreas, continúa siendo una de las principales causas de mortalidad por neoplasia en el mundo. Muchos esfuerzos se han hecho en mejorar su diagnóstico y tratamiento, sin embargo, el impacto en el resultado final ha sido escaso.

## **Epidemiología**

Si bien su incidencia ha bajado, es más evidente en el sexo femenino por razones desconocidas.

En Chile la mortalidad por CG tuvo una caída en la década de los 80, de 28 a 20 por 100.000 habitantes. Posteriormente esta cifra se ha estabilizado y se ha mantenido hasta el día de hoy. Claramente existen zonas geográficas con diferentes riesgos, es así como en los extremos norte y sur es menor y la zona central concentra la mayor incidencia, siendo Maule y Ñuble las de máximo riesgo. El motivo de esta variabilidad es hasta ahora desconocido, no existiendo relación con factores climáticos, geológicos ni con los indicadores de nivel de vida de sus habitantes.

Numerosos estudios han analizado la relación del CG con factores dietéticos, como exposición a nitratos, sal, grasas animales, baja ingesta de antioxidantes, no habiendo hasta ahora certeza sobre la asociación con algunos de ellos.

La baja en la incidencia tiene evidencias indirectas al asociarse con algunos cambios dietéticos como mayor consumo de frutas y vegetales (antioxidantes), menor consumo de sal y otros factores, especialmente mejores condiciones sanitarias que disminuirían entre otros la infección por *Helicobacter pylori*.

Es un hecho que las generaciones actuales tienen un menor riesgo de CG que las precedentes, por lo que se asume que existen actualmente condiciones más favorables o factores de protección que no estaban presentes en sus antecesores.

Claramente existe una variabilidad importante en los factores ambientales a través del mundo. Se debe destacar que la ubicación del CG se ha desplazado hacia la parte alta del estómago, fenómeno ya evidenciado tanto en Asia como en América Latina. Estos aparecen en población más joven, son más indiferenciados con mayor capacidad de metastizar ganglios y por lo tanto, su sobrevida es menor.

## **Etiopatogenia**

La importancia de su identificación es adoptar medidas para prevenir su presencia y así evitar la aparición de la enfermedad. Los factores etiopatogénicos del CG son múltiples, muchos de ellos aún en discusión dado que los estudios clínicos no han sido capaces de demostrar categóricamente su rol.

El CG puede ser dividido en dos tipos. La forma **intestinal**, caracterizada por la formación de estructuras tipo glándulas tubulares, simulando glándulas intestinales y que tiene mayor relación con factores de riesgo ambientales y dietéticos, siendo por otra parte la forma que presenta una mayor declinación en su incidencia en el mundo. Y la forma **difusa** que no tiene esta estructura glandular y es más indiferenciada, ocurre en edades más tempranas y se asocia a peor pronóstico.

Actualmente, se piensa que el desarrollo del cáncer del tipo intestinal es un proceso de varios pasos, similar al cáncer de colon, en donde existe una secuencia de epitelio normal a adenoma y carcinoma, en los cuales cada peldaño se asocia a una mutación genética. La evidencia para el CG no es directa y está basada en la observación que tanto la gastritis atrófica como la metaplasia intestinal, son encontradas con mayor frecuencia en pacientes con este tipo de cáncer. El hallazgo común que inicia esta progresión es la inflamación, siendo la causa más importante de este fenómeno *H. pylori* (la relación con el CG se presentará más adelante), quien junto a otros factores que causan o aumentan esta inflamación, llevarán al desarrollo de gastritis atrófica seguida de metaplasia intestinal, luego displasia y finalmente cáncer. Los genes que podrían estar relacionados con cada una de las etapas descritas no son conocidos en la actualidad. Se cree que todas las etapas hasta antes de la displasia severa pueden ser reversibles, sin embargo, esto aún no está aclarado.

Respecto de la forma difusa, no se conoce hasta ahora que ella siga una progresión histopatológica similar a la forma intestinal.

#### **a) Factores ambientales**

Clásicamente los factores ambientales han sido los más estudiados y relacionados con el CG. La dieta rica en nitratos, sal, alimentos ahumados y conservados en vinagre, el bajo consumo de alimentos ricos en antioxidantes (frutas y verduras) han sido asociados a esta enfermedad. El uso de la refrigeración de los alimentos ha tenido estrecha relación con la disminución del CG en países desarrollados, probablemente afectando los factores dietéticos antes mencionados.

El mecanismo de acción de los alimentos sería por potencial carcinogénico directo o bien por la producción de una gastritis atrófica, quien haría posible la colonización por bacterias capaces de convertir los nitritos en compuestos N-nitrosos incluyendo nitrosaminas, que son carcinogénicas.

El tabaquismo ha sido encontrado en numerosos estudios como un factor de riesgo, especialmente en grandes fumadores y/o consumidores desde edades más precoces, en cambio el alcohol no se ha demostrado que lo sea. Otro elemento de riesgo es el nivel socioeconómico bajo, que en países desarrollados tiene relación directa con el tipo de alimentación, sin embargo, en Chile siendo un factor conocido, no se ha establecido claramente su relación con la calidad de la alimentación. Dificulta la interpretación porque esta condición se asocia también a deficiencias sanitarias, alta prevalencia de *H. pylori*, dificultad en refrigeración de alimentos y otros factores dados por potencial exposición a daños ambientales debido o relacionados con el empleo. La mejoría de estas variables en algunos países ha coincidido con una disminución en la relación clase social baja y cáncer gástrico.

Mención especial merece el ácido acetilsalicílico y su acción protectora del

adenocarcinoma del estómago, en los que estudios americanos, ingleses y rusos han coincidido. El mecanismo involucrado sería a través de la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Consistente con esta teoría, se ha encontrado que el 70% de los CG tienen una COX-2 sobreexpresada.

En los últimos años ha aparecido numerosa evidencia que relaciona el CG con *H. pylori*, bacteria que ha sido clasificada como carcinógeno clase I por la Organización Mundial de la Salud. La infección por *H. pylori* incrementaría 3 a 6 veces el riesgo de CG, sin embargo, su rol aún es controvertido, pues sólo una minoría de los pacientes infectados desarrollará esta neoplasia. Esto podría explicarse por la existencia de cepas diferentes de *H. pylori*, con distinta capacidad de agresión sobre la mucosa gástrica, que actuando en presencia de factores genéticos y/o ambientales predisponentes llevarían a la cascada de eventos que termina con la aparición del CG. También es un factor importante el tiempo de infección del paciente, pues mientras más joven se adquiera, más años estarán los fenómenos inflamatorios actuando y mayor tiempo existirá para que la cadena de eventos ocurra. Los estudios sugieren que los pacientes están en riesgo de desarrollar gastritis crónica atrófica en un rango de 1 a 3% por años de infección. Actualmente se sabe que el factor más importante en la inducción de la enfermedad relacionada con *Helicobacter* es la respuesta inmune del huésped. Se han aislado receptores específicos para la respuesta inicial a la bacteria y para la inducción de una respuesta adaptativa posterior. La respuesta inmune también es variable como se ha demostrado en ratas de diferentes cepas, estableciendo que la asociada a linfocitos T helper 1 se relaciona con una severa gastritis atrófica, mientras que las ratas con respuesta Th2 no presentan daño. También se ha asociado daño a interferón e interleuquina 12.

Existe una gran variedad genética en las diferentes cepas de *H. pylori*, y muchas de ellas pueden estar colonizando simultáneamente a un individuo. Cada una de ellas, sufre además mutaciones a través del tiempo. Dentro de esta variabilidad genética, muchos genes han sido reconocidos como factores de riesgo para desarrollar CG. Claramente, las cepas de *H. pylori* que tienen cadenas que secretan toxina vacuolizante (VacA), antígeno asociado a citotoxina (CagA) y adhesina a grupo sanguíneo Lewis (BabA), han sido asociadas con adenocarcinoma gástrico distal. El genoma del *H. pylori* sólo es conocido en alrededor de 2/3 de sus genes, por lo que el rol biológico de 1/3 de su genoma es aún desconocido. En países desarrollados la caída en la frecuencia de CG distal está relacionada con la disminución de la infección por *H. pylori*, pero paralelamente se ha incrementado la incidencia del cáncer cardial, en los que se ha observado que la presencia de cepas CagA positivas serían protectoras. Parece entonces que las cepas del *H. pylori* tendrán un rol variable de acuerdo con su ubicación dentro del estómago.

En los últimos años se ha estudiado la relación del adenocarcinoma gástrico y el virus Epstein Barr, que se detecta en aproximadamente 10% de los carcinomas gástricos y en éstos, la totalidad de las células tumorales están infectadas por el virus lo que supone una infección inicial y posteriormente una expansión clonal.

### **b) Factores genéticos**

La secuencia de eventos genéticos no es tan clara como en el cáncer colorrectal. Se conocen factores hereditarios que aumentan el riesgo y alteraciones genéticas en la mucosa gástrica que la haría más susceptible frente a agentes carcinogénicos.

Se ha observado que la mutación del p 53 es la más frecuente (60-70%) y que la mutación en Ras y Myc son raras. Otras anomalías genéticas son deleciones y supresiones de FHIT (60%), el gen APC (50%) y del DCC (50%). Un sinnúmero de otras alteraciones que ocurren en el contexto de un CG, con una frecuencia variable han sido descritas, tanto del tipo deleción/supresión y amplificación/sobreexpresión (como ciclooxigenasa ya mencionada). Se sabe también que la activación del oncogén Ras es un evento precoz al igual que la inactivación del gen p 53. Los CGs precoces no tienen diferencias desde el punto de vista molecular, de acuerdo a la presencia o ausencia de *H. pylori*, por lo que la alteración molecular sería independiente de la bacteria. Se ha sugerido que antígenos de histocompatibilidad protegerían de la atrofia gástrica asociada a *H. pylori* y al cáncer de tipo intestinal.

También debe recordarse que algunas neoplasias hereditarias se asocian al CG, como el síndrome de cáncer colorrectal hereditario no poliposo, la poliposis adenomatosa familiar y Peutz Jeghers, entre otros. Así mismo, los familiares de primer grado de un caso de CG, tienen un mayor riesgo de hacer una neoplasia gástrica.

### **c) Condiciones mórbidas predisponentes**

*Esófago de Barrett:* El riesgo frente a esta condición ha sido muy discutido a través del tiempo, siendo variable de acuerdo a las distintas publicaciones, sugiriéndose entre 0,2 a 2% anual, aunque esta cifra podría ser menor. Se propone que el reflujo gastroesofágico crónico favorecería la aparición de mucosa gástrica por mecanismos reparativos permanentes, que luego se agrega la metaplasia intestinal y bajo el estímulo irritativo persistente daría lugar a la displasia que progresaría finalmente al cáncer.

*Gastritis atrofica:* Es la pérdida de tejido glandular especializado. Se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de cáncer. A mayor severidad de ésta, mayor riesgo de malignidad. Existen dos formas, la más común es la multifocal asociada a infección por *H. pylori* y que suele presentar metaplasia intestinal. La otra forma es la gastritis atrofica corporal, asociada a células antiparietales y a anticuerpos anti factor intrínseco. Se localiza en fondo y cuerpo, se asocia a anemia perniciosa y el riesgo de CG está aumentado en menor cuantía que en la atrofia relacionada con *H. pylori*, probablemente por un menor compromiso inflamatorio sobre la mucosa.

*Anemia perniciosa:* Aparece como secuela de la gastritis crónica atrofica autoinmune. El riesgo de cáncer es variable de acuerdo con la duración de la enfermedad y la ubicación geográfica. El 5-10% de los pacientes con anemia perniciosa desarrollarán CG, existiendo también un riesgo aumentado para presentar carcinoides.

La atrofia lleva a una aclorhidria que predispone a sobrecrecimiento bacteriano (distinto de *H. pylori*), con ello la formación de componentes nitrosos y elevación de gastrina, conocido factor de crecimiento de las células de mucosa gástrica, la cual también podría contribuir a un crecimiento anormal celular y aumentar el riesgo de CG.

*Metaplasia intestinal:* Puede ser dividida en 3 categorías. Tipo I es completa, vale decir, hay células de Paneth, células caliciformes que secretan sialomucinas y epitelio absorbtivo. No tiene riesgo mayor de CG. La tipo II o metaplasia incompleta tiene pocas células absorbtivas, pocas células columnares y células caliciformes que expresan sulfomucinas (y no sialomucinas). La tipo III es un intermedio entre la I y II.

El 80% de los cánceres de tipo intestinal están asociados a metaplasia tipo II ó III en el tejido alrededor del tumor. Por otra parte, los cánceres de tipo difuso no tienen una incidencia aumentada de metaplasia intestinal. El tamizaje en estos pacientes es problemático, pues es difícil localizar endoscópicamente las áreas de metaplasia intestinal, requiriéndose múltiples biopsias randomizadas.

*Displasia gástrica:* Estudios prospectivos han demostrado que la displasia leve regresa en 60% de los casos y que 10-20% progresa a grado severo. La displasia moderada progresa en 20 a 40%, la severa rara vez regresa y 75 a 100% progresa a cáncer en el lapso de 2 años. En la mayoría de los casos, esta displasia severa tiene focos de cáncer sincrónico. Por esta razón se recomienda que pacientes con displasia leve sean seguidos estrechamente y aquellos con displasia severa sean resecados endoscópicamente o por cirugía.

*Adenomas gástricos:* Todos representan un riesgo de malignización, siendo mayor en los de 2 cm o mayores. Deben ser extirpados y controlados, sin embargo, los intervalos de control no han sido por ahora establecidos.

*Gastrectomía subtotal:* Se asocia a mayor riesgo de neoplasia a los 15-20 años postcirugía, sugiriéndose que sería más alto en las resecciones antes de los 50 años de edad y con anastomosis Billroth II. Las causas serían la hipoclorhidria con el consiguiente sobrecrecimiento bacteriano, el reflujo crónico biliar y de enzimas pancreáticas que son potentes irritantes de la mucosa gástrica y atrofia de la mucosa fúndica por ausencia de estímulos de hormonas antrales incluida la gastrina. El cáncer se desarrolla en la misma anastomosis o cercana a ella en el lado gástrico. Rara vez nace en el lado intestinal. Deben ser controlados endoscópicamente y biopsiados rutinariamente.

*Enfermedad de Menetrier:* En una revisión de casos reportados, 15% de ellos desarrollaron cáncer. Dado la escasa frecuencia de esta patología no ha sido posible estudiar esta relación adecuadamente.

## Presentación clínica

Antes de presentar los aspectos clínicos del CG, es importante conocer su clasificación. Se ha denominado cáncer incipiente a aquel que compromete la mucosa o la mucosa y submucosa, con o sin presencia de metástasis. La clasificación macroscópica de las lesiones incipientes se muestra en la Figura 1. El cáncer avanzado es aquel que compromete la muscular propia o capas más profundas. Puede utilizarse la clasificación de CG intermedio, que se aplica para aquellas lesiones que sólo comprometen la capa muscular propia, que si bien son avanzadas, su pronóstico es claramente mejor que aquellas que alcanzan la serosa. También las lesiones avanzadas tienen una clasificación macroscópica (Figura 2), que al igual que la clasificación de las lesiones incipientes, tiene la virtud de correlacionarse bien con el comportamiento biológico y con el pronóstico de cada una de ellas.

El CG tiende a manifestarse con síntomas leves e inespecíficos en sus inicios, por lo cual rara vez son causa de consulta médica y en numerosas ocasiones, estos

síntomas se presentan sólo en etapas avanzadas de la enfermedad. El cáncer incipiente es asintomático en 80% de los casos, apareciendo en 20% restante síntomas de úlcera péptica, náuseas, anorexia o saciedad temprana. Otros síntomas como hemorragia, dolor abdominal no relacionado a cuadro ulceroso o pérdida de peso están presentes en menos del 2% de los casos. En el cáncer avanzado, el dolor abdominal y la baja de peso se observan en 60% de los pacientes, náuseas o vómitos y anorexia en 30%, disfagia, hemorragia digestiva y saciedad temprana en 20%. Esta presentación ha determinado que la mayoría de los adenocarcinomas gástricos sean detectados en etapas avanzadas, y las lesiones incipientes aproximadamente en 10% de los casos. La diseminación del CG ocurre preferentemente a hígado, peritoneo, pulmones, huesos y cerebro.

### Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente endoscópico, que permite además de visualizar la lesión, tomar biopsias para certificar y documentar el tipo de neoplasia. Merece especial comentario las nuevas tecnologías en esta área, especialmente la alta definición que probablemente ha sido el único desarrollo que ha demostrado mejorar la capacidad diagnóstica en el área endoscópica digestiva. Otros avances como la magnificación y la cromoscopia electrónica han sido un aporte para definir mejor una lesión, pero no han mejorado la capacidad de diagnóstico propiamente tal. La tecnología confocal, no está orientada al diagnóstico de las lesiones del tubo digestivo, sino ha demostrado ser un método eficaz para evaluar lesiones diagnosticadas, entregando información valiosa respecto a la presencia de neoplasia en lesiones sospechosas. La amplificación permite analizar *in situ* la estructura misma de la célula, siendo su imagen muy similar a un estudio microscópico convencional.

El estudio radiológico gástrico, con doble contraste, también permite visualizar lesiones especialmente avanzadas, sin embargo, tiene menos sensibilidad para lesiones incipientes y no permite obtener biopsias. Es sin duda un buen apoyo para el cirujano, pues da una visión más panorámica de la ubicación de la lesión y permite definir mejor el nivel de resección gástrica.

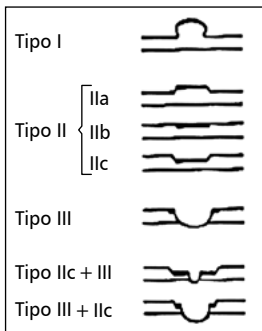


Figura 1. Cáncer incipiente.

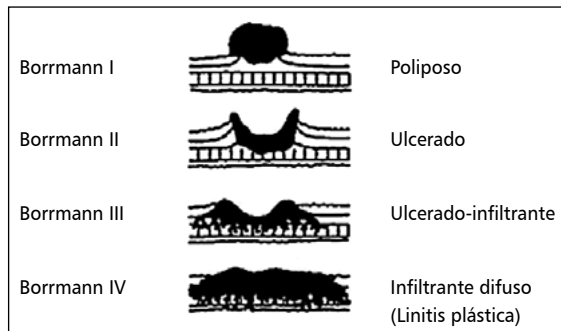


Figura 2. Cáncer avanzado (clasificación según Borrmann).

Técnicas asociadas a la endoscopia, como estudios citológicos en muestras por cepillado o bien obtención de trozos de tejido por mucosectomía, son condiciones especiales cuyo uso se limita a casos especiales y aplicados por operadores con más experiencia.

Una vez certificada la lesión se debe proceder a un estudio de diseminación del tumor. Actualmente se considera como estudio mínimo, además de los exámenes de laboratorio de rutina (hemograma, VHS, perfil bioquímico, estudio de coagulación), efectuar una radiografía de tórax buscando diseminación pulmonar (lesiones nodulares o linfangitis) y tomografía axial computada (TAC) de abdomen y pelvis para precisar existencia de metástasis ganglionares, hepáticas y si es posible peritoneales, estas últimas con mayor margen de error al TAC. Por ello se ha planteado el estudio laparoscópico para su detección, inmediatamente previa a la laparotomía, lo cual dejaría fuera de una resección quirúrgica a un número no despreciable de enfermos, evitándose así una laparotomía innecesaria. La endosonografía, técnica disponible sólo en algunos centros, nos da valiosa información sobre adenopatías regionales y sobre la profundidad del compromiso parietal del CG.

Estudios de diseminación ósea y cerebral no se consideran indispensables para realizar una cirugía resectiva, así como el TAC de tórax que sin duda tiene mayor sensibilidad para precisar lesiones pequeñas pulmonares en comparación con una radiografía de tórax.

## Tamizaje y prevención

Por años, Japón ha realizado estudios masivos de tipo radiológico asociado a endoscopia. Todos los elementos disponibles han demostrado que esta vía permite reducir significativamente la mortalidad por CG. En los países occidentales su prevalencia es mucho menor y la tasa de lesiones incipientes es menor de 20% (vs 50% en Japón), la utilidad de las pesquisas masivas son discutibles y probablemente se justifique en centros más capacitados y en grupos de estudio seleccionados.

Dada la letalidad del adenocarcinoma gástrico y su nexa con la inflamación de la mucosa gástrica, siendo *H. pylori* el factor más preponderante, se han realizado múltiples estudios de erradicación. También se han hecho algunas observaciones respecto al uso de antioxidantes, AINEs y COX-2 antagonistas.

El efecto de la erradicación de *H. pylori* y el riesgo de CG subsecuente no está del todo claro. Es sabido que la inflamación crónica puede llevar a la malignización y que la eliminación del *H. pylori* alivia el fenómeno inflamatorio. También se ha demostrado que se disminuye el stress oxidativo y la proliferación celular, además existen evidencias que se pueden revertir al menos parcialmente la atrofia y la metaplasia intestinal. Sin embargo, este beneficio pareciera estar presente en un número limitado de pacientes, por lo que estudios prospectivos son necesarios para establecer el beneficio real. Uno de los pocos estudios prospectivos demostró que pacientes tratados endoscópicamente de CG incipiente, tenían menor incidencia de recurrencia cuando se erradicaba *H. pylori*. Otros estudios sugieren también el beneficio de la erradicación, sin embargo, también el factor tiempo de infección es una variable relevante y que puede modificar los beneficios de la erradicación. Mientras aparecen

estudios randomizados, prospectivos y placebo-control para evaluar adecuadamente este problema, parece razonable la prevención con erradicación en grupos de mayor riesgo. La prevención con antioxidantes (vitaminas C y E, beta caroteno y selenio) que teóricamente inhiben el stress oxidativo, mecanismo que se piensa es el factor principal en el efecto carcinogénico que gatilla *H. pylori*, no han pasado de tener un rol teórico, sin demostrar beneficios claros y con estudios contradictorios hasta ahora.

## **Tratamiento**

El tratamiento del CG era clásica y exclusivamente quirúrgico, pero ha experimentado ciertos cambios. Las lesiones incipientes con compromiso sólo mucoso, de pequeño tamaño y no ulceradas o con cicatriz, son factibles de reseca por vía endoscópica.

Las lesiones incipientes con compromiso hasta la submucosa, dado que tienen 10-15% de compromiso ganglionar, no deben ser tratadas por esta técnica y al igual que los tumores avanzados, requieren de cirugía abierta tradicional, en la cual se reseca parcial o totalmente el estómago según la ubicación de la lesión, junto con los ganglios regionales involucrados. El porcentaje de curación con cirugía es de aproximadamente 95% de las lesiones incipientes y 20% en las avanzadas, siendo variable de acuerdo al estadio de cada caso. En algunos casos en que la cirugía no puede ser curativa debe plantearse como terapia paliativa, por proporcionar un alivio sintomático importante, especialmente de los problemas obstructivos que presentan tumores extensos y que impiden alimentarse a los pacientes.

También es posible paliar los síntomas mediante el uso de prótesis autoexpandibles colocadas por vía endoscópica. La ablación con láser o electrocauterio realizada por vía endoscópica está indicada sólo en casos excepcionales, siendo más útil probablemente como agentes hemostáticos.

El uso de terapia adyuvante, sea quimioterapia o radioterapia, se ha intentado dada la pobre sobrevida en lesiones avanzadas, tema que se abordará más adelante.

Para una mejor comprensión de los estadios del cáncer gástrico los esquematizamos en Tablas 1 y 2.

### ***Tratamiento del cáncer gástrico incipiente***

En el CG incipiente, la resección o mucosectomía endoscópica está claramente indicada, en los cuales no existe riesgo de compromiso linfonodal y están confinados sólo a la mucosa; no ulcerados ni con cicatriz, diferenciados y de diámetro menor de 2 cm. La técnica consiste en elevar la lesión por inyección submucosa de solución salina con adrenalina, con lo cual se logra enlazar y cortar rodeada de mucosa sana. Se considera terapéutica aquella mucosectomía que cumpla los siguientes criterios:

1. Margen vertical negativo.
2. Margen lateral negativo, mínimo de 1 mm o 10 túbulos.
3. Sin invasión linfática ni venosa.

También se ha visto que existen cánceres incipientes mucosos bien diferenciados, superficialmente extendidos e incluso otras lesiones T1, que a pesar de áreas

tumorales importantes no presentan compromiso linfonodal y pueden, por tanto, beneficiarse de mucosectomías endoscópicas extensas o resecciones económicas. Para evaluar la situación linfonodal particular y evitar linfadenectomías, innecesarias se puede emplear la técnica del linfonodo centinela, que en grupos experimentados y con método mixto (tinción más trazador radioactivo), logra ser reconocido en 95% de los casos, con falsos negativos cercanos al 10%. Sin duda se trata de una técnica compleja, controvertida, que requiere entrenamiento importante y validación local.

A pesar de todo, la gastrectomía con disección D2 sin esplenectomía, debe aún ser considerada una alternativa válida en algunos casos de CG incipiente.

En los últimos años el desarrollo de la disección submucosa (ESD), ha cambiado los límites de la resección y ha permitido que el patólogo obtenga grandes áreas resecadas en un bloque, entregando tejido para un mejor análisis del caso. La técnica consiste en elevar la submucosa con inyección de diferentes líquidos, prefiriéndose aquellos algo más viscosos que permitan mantenerse en el tejido por más tiempo, sin difundir hacia sitios vecinos. Posteriormente se marcan los bordes de la lesión con algún método térmico, luego se hace un corte en los bordes y a través de tunelizar por debajo de la lesión se reseca ésta hasta los bordes demarcados. De esta forma se entrega

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

| <b>Grado de afectación transmural (T)</b>             |   |
|---|---|
| Tis   | Tumor intraepitelial que no invade la lámina propia (carcinoma <i>in situ</i> , displasia de alto grado). |
| T1  | El tumor invade la lámina propia o submucosa (T1a: invasión de lámina propia; T1b: invasión de submucosa) |
| T2  | El tumor invade la capa muscular propia   |
| T3  | El tumor afecta a la subserosa  |
| T4  | El tumor perfora la serosa (T4a) o afecta órganos adyacentes (T4b).a, b, c                                |
| <b>Grado de afectación de ganglios linfáticos (N)</b> |   |
| N0  | No están afectados los ganglios regionales  |
| N1  | Compromiso de 1 a 2 ganglios regionales   |
| N2  | Compromiso de 3 a 6 ganglios regionales   |
| N3  | Compromiso de 7 a 15 ganglios regionales (N3a) o más de 15 ganglios (N3b)                                 |
| <b>Metástasis (M)</b>                                 |   |
| M0  | Ausencia de metástasis a distancia  |
| M1  | Presencia de metástasis a distancia   |

**Tabla 2. Estadificación del cáncer gástrico**

| 0       | IA     | IB     | IIA    | IIB     | IIIA    | IIIB      | IIIC    | IV |
|---------|--------|--------|--------|---------|---------|-----------|---------|----|
| TisN0M0 | T1N0M0 | T2N0M0 | T3N0M0 | T4aN0M0 | T4aN1M0 | T4bN0-1M0 | T4aN3M0 | M1 |
|         | T1N1M0 | T2N1M0 | T3N1M0 | T3N2M0  | T4aN2M0 | T4bN2-3M0 |         |    |
|         |        | T1N2M0 | T2N2M0 | T2N3M0  | T3N3M0  |           |         |    |
|         |        |        | T1N3M0 |         |         |           |         |    |

al análisis anatómo-patológico una pieza que permite evaluar muy bien sus bordes y el compromiso en profundidad de la lesión, pues a diferencia de la mucosectomía, en la disección se preserva la submucosa en la pieza para un análisis histopatológico más adecuado. Las lesiones indiferenciadas tienen mayores limitaciones para acceder a esta técnica pues, por su mayor capacidad de invasión, tienen más precozmente compromiso submucoso y por ende adenopatías regionales.

### ***Tratamiento del cáncer gástrico avanzado***

En los últimos años se ha generado una importante discusión sobre la extensión de la resección quirúrgica en el CG avanzado. Dos importantes series prospectivas randomizadas europeas han puesto en discusión la real utilidad de la linfadenectomía D2, dado que no significó mejor sobrevida a 5 años comparada con D1. Por otra parte, presentó una clara diferencia en cuanto a mayor morbimortalidad operatoria. Sin embargo, existe progresiva evidencia de la superioridad de los resultados de la gastrectomía D2, la que en centros experimentados, como los nacionales, puede ser realizada con morbimortalidad francamente menor que las reportadas por las series europeas antes mencionadas. La disección D1 sólo incluye los ganglios linfáticos perigástricos, mientras que una disección D2 también incluye los linfonodos a lo largo de las arterias gástricas con nombres propios, incluyendo la arteria hepática, gástrica izquierda, celíaca y esplénica, y las del hilio esplénico. Las disecciones que incluyen los linfonodos a lo largo de la porta hepática y áreas retropancreáticas y periaórticas se clasifican como D3.

Desde que Maruyana demostrara semejantes resultados en cuanto a sobrevida a 5 años y significativa reducción de la morbimortalidad postoperatoria, la pancreatectomía corporocaudal quedó sólo reservada a aquellos casos en que exista invasión directa de la glándula. Existe además controversia en cuanto al real impacto de la esplenectomía como gesto de linfadenectomía del grupo 10 en los cánceres avanzados del tercio superior. Autores han demostrado semejantes cifras de sobrevida a largo plazo preservando el bazo y con franca disminución de la morbilidad postoperatoria.

### ***Quimioterapia adjuvante***

Definida como tratamiento adicional del cáncer después de la terapia primaria, con el fin de disminuir el riesgo de recurrencia. Habitualmente estos tratamientos producen toxicidad, importante por lo cual se justifican cuando se logra incrementar la sobrevida.

La quimioterapia aislada se ha evaluado en varios estudios con leves efectos favorables en algunos y otros que no han mostrado beneficios. Existen 4 meta-análisis de quimioterapia adjuvante *versus* cirugía sin otro tratamiento, con resultados conflictivos, la mayoría negativos y aquellos positivos, con cifras de sobrevida muy baja en los sometidos sólo a cirugía, lo cual hace difícil tener credibilidad en estos casos. La variabilidad de los resultados parece tener relación con múltiples factores que influyen los resultados de los estudios de adjuvancia, como heterogenicidad por variaciones genéticas en la respuesta farmacológica, biología tumoral, diseño de los estudios, técnica quirúrgica especialmente resecciones D1 *versus* D2. Un último meta-análisis con grupo de menor heterogenicidad, mostró efectos favorables de la adjuvancia en la

sobrevida global y en sobrevida libre de enfermedad. La sobrevida a 5 años aumentó de 49,6 a 55,3%. La conclusión hasta el momento es que, el aumento de la sobrevida aunque es estadísticamente significativo, es más bien marginal, debiendo realizarse mejores estudios en el futuro para tener resultados más definitivos.

### ***Radioterapia adjuvante***

La recidiva tumoral post resección es en el área gástrica, la anastomosis y adenopatías regionales. En general clínicamente son subestimadas, estudios postoperatorios o de autopsias muestran cifras de 67 a 90%. Esta alta frecuencia podría justificar una radioterapia para controlar las altas tasas de recurrencia locoregional. La British Cancer Stomach Group realizó un estudio randomizado, dividiendo la terapia en 3 grupos: resección quirúrgica sola, resección + 5 Fluoracilo, Doxorrubicina y Metro-trexato y resección + radioterapia 45-50 GY; demostrando que la sobrevida fue peor en el grupo tratado con radioterapia, sin embargo, la recurrencia regional fue reducida en este grupo, siendo respectivamente 27, 19 y 10%. No obstante, el trabajo presentó varios problemas metodológicos que dificultan las conclusiones.

### ***Quimiorradioterapia adyuvante***

Es el tratamiento estándar en casos de estadios IB o mayores de cáncer gástrico. Los estudios iniciales han demostrado una mejoría de la sobrevida a 5 años de 23 versus 4% en cirugía sola, usando 37,5 Gy y 5- Fluoracilo (5FU).

Estudios posteriores han sostenido estos beneficios. La asociación de quimioterapia con 5 FU + Leucovorina + radioterapia mostró que aunque 1/3 de los pacientes no completaron la terapia (17% por toxicidad), el tratamiento combinado mostró una disminución de la recidiva local de 29% en la cirugía a 19% en este grupo. La recidiva regional también se vio beneficiada de 72% con cirugía a 65% en el grupo de quimiorradioterapia, con sobrevida a 3 años de 50 y 41%, respectivamente. Este estudio a 10 años de seguimiento, no mostró beneficios en pacientes de sexo femenino y en la forma difusa del cáncer.

Otros estudios con diferentes esquemas de quimioterapia han mostrado resultados similares, sin embargo, aunque en algunos casos el beneficio no ha alcanzado significación estadística, esta terapia se ha establecido como esquema estándar en el manejo de estos pacientes con cáncer avanzado.

### ***Radiación de intensidad modulada***

La radioterapia en el CG, es una tecnología que se caracteriza por liberar grandes volúmenes de radiación, en áreas donde hay órganos que se pueden ver afectados, entre los cuales están el riñón, hígado, intestino delgado y médula espinal. Resulta difícil asegurar la entrega de dosis de radiación sobre el área precisa y que no se afecten estructuras vecinas. De aquí el interés por esta técnica, que permitiría entregar mayor precisión terapéutica, afectando campos más definidos y con mayor tolerabilidad a las dosis de radiación. Es técnica muy operador dependiente, en donde la experiencia acumulada muestra que aquellos centros con más experiencia logran mejor cobertura en órgano a tratar así como reducciones de dosis en órganos vecinos. Los beneficios de esta terapia han demostrado más bien disminuir el daño colateral, más que lograr mayor sobrevida.

### ***Quimioterapia neoadjuvante***

Siguiendo la experiencia de quimioterapia en cáncer irresecable, el primer estudio se realizó indicando quimioterapia preoperatoria. Las drogas utilizadas fueron 5 FU, etopósido y cisplatino. Mostraron respuesta clínica en 24%, se realizó cirugía curativa en 72%, sin respuesta completa en ningún caso en el estudio histopatológico. La sobrevida media alcanzó los 15 meses, siendo mejor en los que se realizó cirugía curativa.

Algunos estudios (distintas drogas y dosis) han demostrado una sobrevida media mayor en el grupo sometido a quimioterapia preoperatoria, con mayor resección curativa en ellos, con sobrevida media de hasta 30 meses.

### ***Quimiorradioterapia neoadjuvante***

El primer estudio data del año 2001, en pacientes T2 o mayor, sin enfermedad metastásica demostrada. En este se usó 5 FU y radioterapia 4500 cGY. La cirugía se realizó 4-6 semanas completada la radioterapia, con resección D2. Lo llamativo de este estudio inicial fue la morbilidad postoperatoria de 32%. Experiencias posteriores con otros esquemas que incluían Iridotecan y Cisplatino, han demostrado respuestas parciales con efectos colaterales aceptables.

### **Paliación en cáncer gástrico**

Finalmente, debemos recordar que existen casos localmente avanzados irresecables o diseminados que requieren de procedimientos paliativos. La paliación en la neoplasia gástrica está plenamente indicada en aquellos casos irresecables en los que existe obstrucción cardial o pilórica que impide la alimentación oral y que atentan con una razonable calidad de vida para los meses de sobrevivencia. Lo mismo ocurre en tumores que generan sangrado significativo. En todos aquellos casos se pueden realizar resecciones paliativas, derivaciones internas como la “Sección-exclusión” o la instalación de prótesis trans-tumorales vía endoscópica, en caso de cánceres gastroesofágicos o distales obstructivos.

La quimioterapia paliativa está aceptada como un tratamiento destinado a manejo del dolor, mejorar la sobrevida y lo más importante intentar una mejor calidad de sobrevida. No existe un esquema único de quimioterapia, siendo su toxicidad, comorbilidades del paciente y objetivos de la terapia, los elementos a considerar para decidir su implementación, sin embargo, es destacable que los resultados han tenido variaciones significativas en los diferentes continentes, sugiriendo variaciones étnicas en sus efectos. En este respecto, se han desarrollado biomarcadores entre los cuales el ERCC1 ha demostrado ser un muy buen predictor de respuesta a quimioterapia neo-adyuvante y a sobrevida.

### **Referencias**

1. Blaser M, Berg D. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. J Clin Invest 2001; 107: 767-73.
2. Llorens P. Gastric cancer in Chile. Gastrointest Endosc 1999; 49: 408-11.

3. Guggenheim D, Shah M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Surg Oncol* 2013; 107: 230-6.
4. Llorens P. Cáncer Gástrico. Capítulos escogidos. Ed. Iku, Santiago; 2001.
5. Viudez-Berral A, Miranda-Murua C, Arias de la Vega F, et al. Current management of gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 134-41.
6. El Abiad R, Gerke H. Gastric cancer: endoscopic diagnosis and staging. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 1-19.
7. Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T. Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective. *Dig Surg* 2007; 24: 101-7.
8. Russell M, Mansfield P. Surgical approaches to gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 250-8.
9. Retana A, Silverstein T, Wassef W. An update in endoscopic management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 576-82.
10. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis* 2011; 29: 459-64.



---

# LINFOMA MALT GÁSTRICO Y OTROS LINFOMAS GASTROINTESTINALES

---

Dr. Rodrigo Quera Pino

El linfoma gástrico primario es definido como el linfoma originado en el estómago y que puede comprometer los ganglios linfáticos vecinos. Los linfomas más frecuentes son el linfoma de células B de la zona marginal extranodal, asociado a tejido linfoide de la mucosa (linfoma MALT) y el linfoma de células B grandes difusas. Además, otros subtipos de linfoma no-Hodking como el de células del manto, el folicular y el linfoma Burkitt pueden originarse en el estómago.

## Epidemiología

El tracto gastrointestinal (GI) es el sitio extranodal más frecuente de los linfomas no-Hodking, con un rango de 4-50%, según distintas publicaciones. Mientras el compromiso secundario a nivel GI es relativamente frecuente (hasta 60% en pacientes con linfoma no-Hodking avanzado), los linfomas primarios GI son infrecuentes (< 5% de las neoplasias originadas en el estómago, intestino delgado o colon). A pesar de esto, los linfomas primarios GI son importantes, ya que su evaluación, diagnóstico, manejo y pronóstico son diferentes al linfoma con compromiso de otros sitios y otras neoplasias del tracto GI. El estómago es el sitio extranodal más frecuente, alcanzando hasta un 75% de los linfomas GI. Algunos autores señalan que podría corresponder hasta 10% de las neoplasias gástricas primarias. En una publicación nacional, Benavides y cols, señalan que el linfoma gástrico correspondió al 4,5% de los tumores gástricos operados. Aunque en los últimos años la incidencia de linfoma MALT ha aumentado, es probable que en el futuro, la disminución de la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) pueda resultar en una disminución de su incidencia. Aunque el linfoma gástrico alcanza su mayor incidencia entre los 50 a 60 años, el rango es bastante amplio y se han descritos casos en la segunda década de la vida, es 2 a 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres.

Otras áreas afectadas por el linfoma GI son el intestino delgado con 9% (incluyendo duodeno), región ileocecal 7%, recto en 2%, más de un sitio gastrointestinal 6 a 13% y compromiso difuso del colon en 1%. Sin embargo, estos porcentajes pueden variar según la población evaluada.

## Etiopatogenia

El linfoma en el tracto GI se puede originar de un MALT que exista en condiciones normales como es el caso de las placas de Peyer del intestino o de un MALT adquirido en sitios de inflamación secundaria a infección o enfermedades autoinmunes como la enfermedad celíaca. La mucosa gástrica normal no posee tejido linfoide donde pueda

desarrollarse un linfoma. La causa más frecuente para que el estómago adquiera este tejido linfoide organizado es la infección por Hp, y durante este período de proliferación monoclonal el riesgo de que se desarrollen alteraciones genéticas aumenta. Estudios han señalado que hasta 90% de los linfomas MALT gástricos pueden estar asociados con infección por Hp, sin embargo, otros han sugerido que esta asociación puede ser menor (60-75%), diferencias que pueden ser explicadas por las técnicas utilizadas en el diagnóstico del Hp, grado histológico y profundidad de la invasión tumoral. Estudios serológicos han confirmado el papel del Hp en el desarrollo del linfoma y biopsias gástricas seriadas han mostrado la evolución clonal del linfoma desde el tejido linfoide adquirido en gastritis asociadas a Hp. Por otra parte, estudios *in vitro*, han demostrado que las células neoplásicas provenientes de linfoma MALT gástrico proliferan en presencia de Hp. Es probable que cepas de Hp con citotoxina CagA estén más asociadas con el linfoma MALT, dado el efecto proinflamatorio y antiapoptótico de esta citotoxina. Otras especies de *Helicobacter* como *H heilmannii* y *H felis* y la bacteria gram negativa intracelular *Okadaella gastrococcus*, han sido asociadas con el desarrollo de linfoma MALT, lo que explicaría el 10% de linfoma MALT con Hp negativo. Estudios han demostrado que en este grupo de pacientes, el uso de antibióticos mantiene un beneficio real sobre todo en aquellos casos con linfoma MALT en estadios iniciales.

Al menos dos métodos diagnósticos deben ser utilizados para considerar definitivamente a un paciente como no infectado por Hp. La prevalencia de infección disminuye con la progresión de la invasión de la pared gástrica (hasta 90% en tumores confinados a la mucosa-submucosa y < 50% en neoplasias que se extienden más allá de la lámina propia).

Estudios han demostrado la asociación de linfoma MALT con la presencia de translocaciones cromosómicas. La t (11; 18) (q21; q21) es la anomalía genética más frecuente en estos linfomas (25-40%), la que envuelve la fusión del gen API2 (gen 2 inhibidor de la apoptosis en el cromosoma 11) y del gen MALT1 (gen de la translocación del linfoma MALT en el cromosoma 18). Otras translocaciones asociadas con el linfoma MALT son la t (1; 14) (p22; q32) y t (1; 2) (p22; p12) asociadas a la expresión de BCL10. El producto de estas translocaciones es capaz de activar el factor NF- $\kappa$ B, un factor de transcripción crítico en la activación y diferenciación de los linfocitos. Estudios han sugerido que cepas de Hp CagA (+) promueven estas translocaciones. Otras alteraciones genéticas asociadas con el linfoma MALT son las alteraciones de los genes p53, p16, BCL-6 y MYC-C, entre otras.

Estudios han identificado que otros factores pueden predisponer al desarrollo de linfoma GI como es el caso de la enfermedad celíaca, la cual aumenta el riesgo de linfoma de células-T asociado a enteropatía, pero también el de linfomas de células B. Enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, lupus, etc. han sido asociados a un aumento del riesgo de linfoma. Sin embargo, es probable que sea la terapia inmunosupresora y no la enfermedad por sí misma la responsable de este riesgo. Estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida presentan un mayor riesgo de desarrollar linfoma de células B. En este último grupo, el linfoma suele ser más agresivo y generalizado al momento del diagnóstico.

## Cuadro clínico

La presentación clínica puede ser similar al adenocarcinoma gástrico. Los síntomas más frecuentes son inespecíficos destacando: dolor epigástrico (50-80%), anorexia (50%), baja de peso (20-30%), náuseas-vómitos (10-20%), hemorragia digestiva (10-20%) y saciedad precoz. La sudoración nocturna y la fiebre son infrecuentes, presentándose sólo en 12% de los pacientes. Diarrea, constipación, fiebre, íleo y perforación son infrecuentes cuando el linfoma está localizado sólo en el estómago. Hasta 60% de los pacientes pueden tener un examen físico normal. La duración de los síntomas previo al diagnóstico es variable (de días hasta seis años). El examen físico generalmente es normal. Masa palpable y linfadenopatía periférica sólo se aprecian en estadios avanzados.

## Diagnóstico

El diagnóstico de linfoma MALT se logra a través de biopsias endoscópicas en la mayoría de los casos. Una pequeña proporción de casos serán diagnosticados posterior a una cirugía por un tumor gástrico, ya sea por una emergencia clínica (perforación, obstrucción o hemorragia digestiva refractaria) o en un caso con diagnóstico inicial de adenocarcinoma gástrico. Tres patrones endoscópicos han sido descritos en el linfoma: masa polipoidea (similar a un tumor) > 70%; lesión ulcerada en 40% de los casos e infiltración difusa en 20%. Sin embargo, eritema de la mucosa y engrosamiento de los pliegues gástricos también pueden ser observados. Es fundamental tomar múltiples biopsias (> 10) de áreas anormales y normales para poder excluir la posibilidad de un componente de alto grado. La determinación de la t (11,18) permite obtener información sobre la probabilidad de respuesta a la erradicación de Hp como terapia única.

El estadio locoregional es crucial para determinar la estrategia terapéutica y el pronóstico (Tabla 1). La endosonografía es el método más sensible para poder evaluar la profundidad del compromiso de la pared gástrica y de los ganglios loco-regionales. El estudio habitual para determinar el estadio de los linfomas debe ser realizado en todos los pacientes con linfoma MALT. La médula ósea puede estar comprometida en 2-15% de los pacientes. El beneficio de los miniecoendoscopios, elastografía por endosonografía y las biopsias guiadas por endosonografía no han sido aprobados en el manejo del linfoma gástrico. La endosonografía no puede ser considerada en el seguimiento de los pacientes dado su limitado valor en predecir la respuesta del linfoma a la quimioterapia y radioterapia.

## Histología

Aunque el linfoma puede ser sospechado por las características endoscópicas o de imágenes, debe ser confirmado por histología. Siempre se debe tomar biopsias de las áreas comprometidas y de la mucosa normal, ya que el linfoma gástrico puede presentarse ocasionalmente como una enfermedad multifocal. Debido a que el linfoma

gástrico puede infiltrar la submucosa sin afectar la mucosa, es fundamental que el endoscopista tome biopsias profundas (idealmente con pinza jumbo, biopsias sobre biopsias o resección submucosa endoscópica).

Los linfomas MALT muestran expansión de la pared gástrica por la proliferación de células linfoides pequeñas. Estas células pueden tener morfología variable incluyendo linfocitos redondos pequeños, linfocitos de citoplasma escaso con núcleo irregular y células con apariencia monocitoide (núcleo redondo y citoplasma claro abundante). El infiltrado se inicia en la zona marginal alrededor de folículos linfoides reactivos y se puede expandir hasta comprometer la pared gástrica. La infiltración del epitelio glandular con destrucción de las glándulas gástricas es frecuente. La evaluación histológica es necesaria para determinar el compromiso nodal. El linfoma de alto grado probablemente representa una progresión desde el linfoma de bajo grado como lo demuestra la presencia de focos de ambos grados en la misma lesión.

La endosonografía no permite diferenciar con seguridad si el compromiso de los nodos linfáticos es benigno o maligno. Cuando la endosonografía se acompaña de histología, la exactitud en el diagnóstico alcanza al 90%.

Otros tipos histológicos de linfomas gástrico son el linfoma de células B grande difuso (45 a 59%), linfoma células del manto (1%), linfoma folicular (0,5 a 2%) y el linfoma de células T periférico (1,5 a 4%). Recientemente, Cabrera y cols. han señalado que en una serie de 207 pacientes con linfoma no-Hodking, el linfoma gástrico más frecuente era el de células B grandes con 54,5%, seguido por el linfoma MALT con 41%. El Hp puede ser observado en 35% de los linfomas de células B grandes del estómago, siendo incluso más frecuente en casos de áreas de MALT concomitantes (hasta un 65%).

## **Diagnóstico diferencial**

Desde el punto de vista endoscópico el diagnóstico diferencial incluye la gastropatía asociada a Hp, donde los cambios son mínimos y el adenocarcinoma gástrico donde existe una lesión localizada. El diagnóstico diferencial en la histología incluye la gastritis cuando el infiltrado linfoide es sutil y otros linfomas células B pequeñas. La inmunohistoquímica permite diferenciar los linfomas MALT de otros linfomas como el de células del manto (CD5+; ciclinaD1+), linfoma folicular (CD10+; bcl-6+) y de la infiltración por leucemia linfocítica crónica B (CD5+; CD23+).

## **Tratamiento**

El principal objetivo terapéutico es lograr la remisión completa del linfoma, para ello es fundamental definir el estadio, grado histológico y presencia de Hp (Tabla 1). Estudios han demostrado que alrededor de 35 a 100% de los pacientes con linfoma responderán a la erradicación del Hp, con una remisión prolongada (> 10 años de seguimiento), encontrándose los resultados más efectivos en aquellos pacientes con estadio inicial (Estadio I de Lugano o IE de la Clasificación Ann Arbor). La terapia de erradicación debe ser ofrecida incluso como terapia inicial en pacientes con linfoma

MALT Hp negativo localizados. El tiempo para una remisión completa es variable tomando incluso hasta 12 meses o más, sólo después de ese período se definirá una no respuesta, planificando una terapia de segunda línea. La detección de monoclonalidad de células B por PCR permanece positiva incluso en aquellos pacientes que han alcanzado una remisión histológica completa del linfoma. Este grupo de pacientes no debe ser tratado a menos que se demuestra una recidiva endoscópica e histológica del linfoma.

El compromiso de ganglios loco-regionales o de la t (11; 18) es asociado a una baja respuesta a la erradicación del Hp como terapia única. La presencia de esta translocación ha sido asociada a respuesta parcial a quimioterapia, recaída de linfoma o presencia de enfermedad histológica residual.

Aunque el linfoma MALT gástrico de alto grado sintetiza un clon de células B monoclonal que puede ser no dependiente del estímulo antigénico, estudios han demostrado que algunos pacientes con este tipo de linfoma pueden beneficiarse de la erradicación del Hp (posiblemente pacientes con estadio I).

En el pasado, los linfomas MALT eran frecuentemente tratados con cirugía, sin embargo, estos linfomas son multifocales dentro del estómago y la gastrectomía parcial puede dejar áreas de microlinfoma en el muñón gástrico. Estudios han demostrado que la quimioterapia (clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina, mitoxantrona y oxaliplatino), inmunoterapia y radioterapia son efectivos en el tratamiento de linfomas Hp negativos o sin respuesta a erradicación, con una respuesta que puede llegar a ser hasta de 80 a 100%, según el estadio del paciente y el esquema de quimioterapia utilizado. En caso de que el linfoma MALT gástrico de bajo grado, en estadios precoces (I y II<sub>1</sub>), persista o recurra a pesar de una exitosa erradicación del Hp, la radioterapia es una opción, con una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 85 a 100%. No existe un consenso acerca del rol de la radioterapia en pacientes con linfoma MALT gástrico de bajo grado en estadios avanzados (III<sub>2</sub>-IV). Estudios han señalado que la calidad de vida con estas estrategias es superior a la cirugía. Recientemente, el uso

**Tabla 1. Estadio de Linfoma MALT gástrico comparando diferentes sistemas**

| Sistema estadio de Lugano para los linfomas gastrointestinales   | Sistema de estadio TNM     | Estadio Ann Arbor | Extensión tumoral   |
|--|----------------------------|-------------------|---|
| Estadio I: confinado al tracto gastrointestinal  | T1N0M0<br>T2N0M0<br>T3N0M0 | IE<br>IE<br>IE    | E-I1: Mucosa, submucosa<br>E-I2: <i>Muscularis propria</i> y serosa         |
| Estadio II: extensión al abdomen<br>II1: compromiso ganglio local<br>II2: compromiso ganglio distancia | T1-3N1M0<br>T1-3N2M0       | IIIE<br>IIIE      | Nodos linfáticos perigástricos<br>Nodos linfáticos regionales más distantes |
| Estadio IIE: extensión a serosa hasta órganos o tejidos adyacentes                                     | T4N0M0                     | IIIE              | Invasión de órganos adyacentes  |
| Estadio IV: compromiso extranodal diseminado o compromiso ganglio supra diafragmático                  | T1-4N3M0<br>T1-4N0-3M1     | IIIE<br>IVE       | Nodos linfáticos a ambos lados del diafragma o metástasis a distancia       |

E: compromiso extranodal.

de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) ha demostrado ser efectivo en pacientes con linfoma MALT, especialmente cuando es asociado a otros fármacos. La actividad de rituximab no se afecta por la presencia de t (11; 18) (q21; q21). Estudios han planteado el uso de bortezomib, inhibidor del proteosoma, en pacientes refractarios a rituximab. Es importante señalar que si Hp no es erradicado, aunque el linfoma responda a las terapias anteriormente mencionadas, la posibilidad de una recaída existe al persistir el estímulo antigénico del Hp, que permite la aparición y desarrollo del linfoma.

## **Pronóstico**

Los factores más importantes son el estadio y el grado histológico (Tabla 1). El linfoma MALT es generalmente una enfermedad indolente con una progresión clínica lenta. Casos con compromiso superficial son más probable que respondan (hasta 100%) que aquellos con compromiso más profundo de la pared o con ganglios linfáticos loco-regionales. Hasta 80% de los casos lograrán remisión completa con terapia de erradicación de Hp, sin embargo, un porcentaje de estos pacientes (aproximadamente 10%) presentarán una recaída dentro de un período tan largo como 15 meses. En estos pacientes, la recurrencia del linfoma puede ser atribuida a una reinfección por Hp y un segundo curso de tratamiento de erradicación puede lograr una regresión por un período prolongado. Casos de recurrencia también pueden ser atribuidos a un componente de alto grado no diagnosticado en el linfoma inicial. Estudios han demostrado que en pacientes sometidos a cirugía como terapia única, la sobrevida a 5 años es de 90%, sin embargo, la mayoría de estos estudios han tenido un seguimiento insuficiente para descartar la recurrencia en el muñón gástrico. Pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia presentan resultados similares con una sobrevida a los 5 años de 80-95%. Estos pacientes requieren un seguimiento regular e indefinido con endoscopia, la frecuencia permanece aún incierta, probablemente cada 3 a 6 meses los primeros dos años, semestralmente entre el 3er y 5to año y posteriormente de forma anual. Una proporción de pacientes con linfoma MALT pueden subsecuentemente desarrollar adenocarcinoma gástrico, probablemente por la presencia de células epiteliales dañadas durante la infección del Hp.

En conclusión, el estómago es el sitio más frecuente de los linfomas GI, siendo el linfoma MALT el 10% de las neoplasias gástricas. El Hp es un carcinógeno clase 1 en la etiología del linfoma MALT, siendo su prevalencia de hasta un 90% en este tipo de linfomas. La endosonografía es el método más sensible para determinar su estadio local. El 80% de los linfomas MALT responderán a la erradicación del Hp, especialmente aquellos con estadios iniciales. Factores como el compromiso profundo de la pared gástrica y de los ganglios loco-regionales y la presencia de la translocación (11,18), disminuyen el porcentaje de respuesta a la erradicación del Hp. La quimioterapia y radioterapia son estrategias efectivas en el tratamiento del linfoma MALT. El seguimiento endoscópico de por vida es requerido en todos los pacientes con remisión completa de su linfoma MALT. Finalmente, dada la relación con el Hp, la aparición sincrónica de adenocarcinoma y linfoma MALT ha sido descrita.

## Agradecimientos

El autor agradece las sugerencias realizadas por el Dr. Gastón Figueroa M., Hematólogo del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, en la elaboración de este artículo.

## Referencias

1. Morris G, Dotan E, Smith M, Hagemester F, Brereton H. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Oncol* 2010; 37: 183-7.
2. Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, Geboes K, Tousseyn T. Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 336-46.
3. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al, Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: a pooled-data analysis. *Med Oncol* 2010; 27: 291-5.
4. Fischbach W, Al-Taie O. Staging role of EUS. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 13-7.
5. Raderer M, Paul de Boer J. Role of chemotherapy in gastric MALT lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and other lymphomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 19-26.
6. Aleman B, Haas R and van der Maazen R. Role of radiotherapy in the treatment of lymphomas of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 27-34.
7. Fischbach W. Long-term follow-up of gastric lymphoma after stomach conserving treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 71-7.
8. Gisbert J, Calvet X. Review article: common misconceptions in the management of *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1047-62.
9. Cabrera M, Martínez V, Natthwani B, et al. Non-Hodking lymphoma in Chile: a review of 207 consecutive adult cases by a panel of five expert hematopathologists. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1311-7.
10. Fischbach W. Gastric mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gastroenterol Clin N Am* 2013; 42: 371-80.



# — TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL —

*Drs. Cristián Muñoz Troncoso y María Ester Bufadel Godoy*

Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST, corresponden a tumores originados a partir de las células intersticiales de Cajal, ubicadas en los plexos mientéricos de la pared gastrointestinal y se les considera dentro de los sarcomas de tejidos blandos. Representan el 0,2% de los tumores gastrointestinales y tienen una incidencia reportada de 4-10 casos/millón de habitantes/año. Afecta a hombres y mujeres en similar proporción, con una mediana que oscila entre 55 y 65 años.

Se caracterizan por la expresión de un receptor de membrana c-KIT (CD117) mutante, que tiene actividad tirosina quinasa anormal, condicionando una proliferación celular no regulada. La confirmación diagnóstica de este tipo de tumor se apoya en técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular, dirigidas a demostrar la expresión de c-KIT (presente en más del 95% de los casos), así como otros marcadores (CD34, actina, entre otros). En GIST KIT (-) se han identificado otras mutaciones, como la del receptor alfa para el factor activante derivado de plaquetas (PDGFRa) y la mutación V600E BRAF.

## **Manifestaciones clínicas**

Los GIST frecuentemente cursan de manera asintomática, especialmente en etapas precoces de la enfermedad, constituyendo un hallazgo endoscópico o radiológico. En los casos sintomáticos, las manifestaciones clínicas se relacionan con la localización y tamaño del tumor: dolor abdominal, hemorragia digestiva, masa abdominal, baja de peso, náuseas o anemia. Pueden encontrarse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, pero son más frecuentes en estómago (50%) e intestino delgado (25%). Otros sitios son colon (10%), omento/mesenterio (7%) y esófago (5%). Presentan frecuentemente diseminación metastásica al hígado y/o peritoneo, rara vez a los ganglios linfáticos regionales y prácticamente nunca a pulmón.

## **Factores pronósticos**

En la actualidad, resulta más apropiado clasificar a los GIST de acuerdo con su potencial de malignidad y no como benignos o malignos. En este sentido, se evalúa el riesgo considerando diversos factores pronósticos, donde los principales son tamaño tumoral, localización y actividad mitótica (Tabla 1). Los GIST gástricos tienen mejor pronóstico que los de intestino delgado o recto. Otros factores a considerar, especialmente para recidiva post resección, son rotura del tumor (antes o durante la cirugía) y la no obtención de bordes quirúrgicos adecuados.

## **Estudio diagnóstico**

El escenario diagnóstico en GIST es frecuentemente incidental y depende significativamente de su ubicación y tamaño. Dentro de la evaluación, los pacientes

**Tabla 1. Estratificación de riesgo de GIST primario según índice mitótico, tamaño y localización**

| Parámetros tumorales             |               | Riesgo de enfermedad progresiva (%) de acuerdo a sitio de origen |                |                     |                     |
|----------------------------------|---------------|--|----------------|---------------------|---------------------|
| Índice mitótico                  | Tamaño        | Estómago   | Yeyuno/íleon   | Duodeno             | Recto               |
| ≤ 5 por 50 campo AM <sup>§</sup> | ≤ 2 cm        | Ninguno (0%)   | Ninguno (0%)   | Ninguno (0%)        | Ninguno (0%)        |
|                                  | > 2 - ≤ 5 cm  | Muy bajo (1,9%)  | Bajo (4,3%)    | Bajo (8,3%)         | Bajo (8,5%)         |
|                                  | > 5 - ≤ 10 cm | Bajo (3,6%)  | Moderado (24%) | Datos insuficientes | Datos insuficientes |
|                                  | > 10 cm       | Moderado (10%)   | Alto (52%)     | Alto (34%)          | Alto (57%)          |
| > 5 por 50 campo AM <sup>§</sup> | ≤ 2 cm        | Ninguno  | Alto*          | Datos insuficientes | Alto (54%)          |
|                                  | > 2 - ≤ 5 cm  | Moderado (16%)   | Alto (73%)     | Alto (50%)          | Alto (52%)          |
|                                  | > 5 - ≤ 10 cm | Alto (55%)   | Alto (85%)     | Datos insuficientes | Datos insuficientes |
|                                  | > 10 cm       | Alto (86%)   | Alto (90%)     | Alto (86%)          | Alto (71%)          |

\*Denota un número pequeño de casos. <sup>§</sup>Aumento mayor. Adaptado de Demetri y cols<sup>4</sup>.

deberían contar con un estudio endoscópico alto o bajo (dependiendo de la ubicación de la lesión), una tomografía axial computarizada (TAC) y una endosonografía para caracterizar la lesión y eventual obtención de material para estudio citológico y/o histológico.

### ***Endoscopia digestiva alta***

El aspecto característico es el de una lesión solevantada de tipo subepitelial, ocasionalmente ulcerada. Las biopsias endoscópicas en general no logran obtener material adecuado para su diagnóstico.

### ***Endosonografía***

El aspecto endosonográfico típico de un GIST es el de una lesión hipocogénica, bien delimitada, generalmente homogénea y en continuidad con la cuarta capa ecográfica de la pared (muscular propia). Se consideran como criterios de riesgo de malignidad: tamaño > 3 cm, bordes irregulares, ulceración, cambios quísticos, necrosis, ecogenicidad heterogénea o lobulación y crecimiento durante el seguimiento. La EUS tiene una sensibilidad superior al 90%, sin embargo, por sí sola es solamente capaz de sugerir el diagnóstico de GIST, siendo necesaria la citología o histología para confirmarlo. La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) y la biopsia con aguja

trucut, guiadas bajo endosonografía, permiten obtener material para estudio citológico/histológico, inmunohistoquímico y molecular, no obstante, esto puede verse dificultado si la muestra incluye material hemorrágico o necrótico. En ocasiones es el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria el que permite, en definitiva, confirmar o no el diagnóstico.

### ***Técnicas de imágenes***

Al momento del diagnóstico entre 15 y 50% de los GIST son metastásicos y el 50% recidiva dentro de los 5 primeros años de seguimiento. La tomografía axial computada (TAC) representa la técnica de elección para evaluar extensión y presencia de metástasis, así como para el seguimiento y evaluación de respuesta al tratamiento. Su aspecto típico es el de una lesión sólida que capta contraste intravenoso y que, en tumores de gran tamaño, puede presentar focos de necrosis, hemorragia o degeneración. En la evaluación de respuesta debe considerarse no solamente cambios de tamaño, sino también en la densidad tumoral, los que pueden ser más precoces. La resonancia magnética (RM) puede ser mejor que la TAC en la evaluación de metástasis hepáticas.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un método útil para la detección de respuesta temprana a la terapia antineoplásica y como una herramienta de apoyo al TAC en casos de interpretación compleja.

### **Tratamiento**

La toma de decisiones respecto al tratamiento de un paciente con GIST, involucra la evaluación de diversos factores, especialmente el tamaño tumoral, si se trata de una enfermedad localizada o metastásica, su factibilidad de resección quirúrgica y la condición general del paciente. Resulta ideal la participación de un equipo multidisciplinario y con experiencia, en particular frente a casos de enfermedad avanzada y de mayor complejidad. Como en otras patologías de tipo neoplásico, puede distinguirse el manejo de la enfermedad localizada, basado en la resección tumoral y el tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica, donde se han producido importantes avances durante la última década con la aparición de nuevas drogas antineoplásicas.

### ***Tratamiento de la enfermedad localizada***

Los GIST no gástricos potencialmente resecables de cualquier tamaño, al igual que tumores gástricos sospechosos  $\geq 20$  mm, deberían ser sometidos a resección quirúrgica (si corresponden a un GIST podrían ser lesiones de riesgo moderado a alto). Tumores gástricos  $< 20$  mm podrían seguirse, salvo: 1) Lesiones con criterios endosonográficos de riesgo de malignidad; 2) Paciente con mala adherencia al seguimiento; 3) confirmación diagnóstica de GIST mediante PAAF o tumor KIT (+). El seguimiento de lesiones gástricas  $< 20$  mm debería ser con endosonografía, a intervalo de 6-12 meses. La biopsia percutánea no es recomendable, debido al riesgo de hemorragia y de diseminación tumoral intraabdominal. En la cirugía se requiere conseguir una resección completa y con bordes adecuados (10 mm), evitar la rotura del tumor y realizar una etapificación intraoperatoria para excluir compromiso metas-

tásico. La disección ganglionar no es necesaria, dado lo excepcional del compromiso linfático en los GIST y sarcomas en general. El abordaje laparoscópico puede ser una alternativa atractiva, sin embargo, no se recomienda en tumores grandes debido a un mayor riesgo de rotura tumoral.

### ***Tratamiento de la enfermedad avanzada***

La aparición de los inhibidores de tirosina quinasa ha representado un verdadero hito en el tratamiento del GIST. El imatinib mesilato (Glivec®), un agente oral derivado 2-fenilaminoperidina (inhibidor competitivo del dominio que liga ATP de kit, PDGFRA y otras tirosina quinasa), utilizado inicialmente para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, se encuentra aprobado por la FDA desde el año 2002 para casos de GIST avanzados (metastásicos o irreseccables), y desde el 2008 como terapia adyudante en casos de alto riesgo de recurrencia.

### ***Terapia neoadyudante***

Está planteado en pacientes con tumores grandes, marginalmente reseccables y/o de difícil resección, apuntando a reducir su tamaño y favorecer su reseccabilidad. Se ha recomendado el uso de imatinib por 6-12 meses bajo vigilancia estrecha y atenta a la posibilidad de progresión.

### ***Enfermedad inoperable o metastásica***

Representa la indicación más tradicional y establecida de imatinib en GIST. En la enfermedad metastásica debiera mantenerse indefinidamente o hasta evidenciar progresión. El sunitinib, otro agente oral inhibidor de tirosina quinasa, representa la alternativa actual en casos con desarrollo de mutaciones en el kit, intolerancia o resistencia a imatinib.

### ***Terapia adyudante***

Su objetivo es aumentar la sobrevida libre de recurrencia, siendo considerada en tumores de riesgo moderado/alto (índice mitótico alto, tamaño > 50 mm, GIST no gástrico y rotura tumoral). La duración óptima no ha sido definida con claridad, pero se considera que no debiera ser inferior a 12 meses, incluso indefinido en tumores de alto riesgo.

### ***Seguimiento***

Las recidivas habitualmente comprometen hígado y/o peritoneo, con riesgo asociado al tamaño tumoral, tasa mitótica, localización y rotura del tumor. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sugiere en pacientes de riesgo alto, controlar con imágenes (TAC o RM) cada 3-6 meses por 3 años durante el tratamiento adyudante. Finalizado éste, los controles imagenológicos debieran ser cada 3 meses los primeros 2 años, luego cada 6 meses hasta cumplir 5 años de suspendida la terapia, y posteriormente de manera anual. En el caso de pacientes de riesgo bajo, el control podría ser cada 6-12 meses por 5 años. Considerando la exposición a radiación asociada, la RM se plantea como una alternativa al TAC.

## Referencias

1. Muñoz C, Sabah S, Navarro A, et al. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Revisión de la literatura. *Gastroenterol latinoam* 2006; 17: 43-51.
2. Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
3. Bufadel ME. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). *Gastroenterol latinoam* 2012; 23: 54-7.
4. Demetri G, von Mehren M, Antonescu C, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 (Suppl 2): S1-41.
5. Landi B, Palazzo L. The role of endosonography in submucosal tumors. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 679-701.
6. Yeh C, Hwang T, Huang C, et al. Clinical practice guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumor in Taiwan. *World J Surg Oncol.* 2012; 10: 246.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Sem Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
8. ESMO-European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7) : vii 49-55.
9. von Mehren M, Benjamin R, Bui M, et al. Soft tissue sarcoma, version 2. 2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 951-60.



## CARCINOIDES GASTROINTESTINALES

*Dr. Román Cabezón Gil*

El término carcinoide fue ideado por Siegfried Oberndorfer en 1907, refiriéndose a un tumor de lento crecimiento y de comportamiento benigno. En la actualidad se privilegia la denominación Tumor Neuro Endocrino (TNE), término que engloba a un grupo de tumores originados en las células del sistema neuroendocrino (islotes pancreáticos, intestino, epitelio respiratorio o células parafoliculares tiroideas), los que comparten ciertas características histológicas e inmunohistoquímicas, además de la capacidad de secretar diversas hormonas, péptidos y aminas bioactivas.

Los TNE corresponden a distintas estirpes celulares y presentan gran heterogeneidad morfológica y biológica. Son de comportamiento clínico variable, la mayoría indolentes (Grado 1 y 2 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud-OMS), y según el sitio de origen, se les clasifica en aquellos derivados del intestino anterior (respiratorio, estómago, duodeno, páncreas, biliares), intestino medio (intestino delgado, apéndice, ciego, colon proximal) e intestino posterior (colon distal y recto).

En este tipo de tumores los criterios morfológicos clásicos de neoplasia tienen una aplicación limitada, en especial los TNE bien diferenciados, en los cuales estos criterios, a diferencia de lo que sucede con otro tipo de neoplasias, no pueden predecir por sí solos su comportamiento biológico. Por este motivo, la clasificación de la OMS del año 2010, se basa en: a) el estado de diferenciación (diferenciado/indiferenciado) determinado por el análisis morfológico de la similitud de las células tumorales con el tejido sano, y b) el Grado tumoral, que a su vez está determinado por el índice mitótico (IM), que cuantifica el número de mitosis en el tumor (número de figuras mitóticas en 10 campos de alto poder) y el índice Ki-67 (porcentaje de células que expresan la proteína Ki-67, indicador de proliferación celular). Estos dos últimos indicadores tienen un valor pronóstico independiente del estadio tumoral de la clasificación TNM (de la American Joint Committee on Cancer-AJCC).

Se reserva el término carcinoide sólo para aquellos TNE bien diferenciados Grado 1 (IM menor de 2, índice Ki-67 < 3%), a diferencia de los TNE bien diferenciados Grado 2 (IM > 2 y < 15, índice Ki-67 3-20%), y los carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados (IM > 15, índice Ki-67 > 20%).

Su incidencia es de 2 a 5/100.000/año y está en alza. Corresponden al 0,49% de todos los tumores malignos del organismo y el 67% se origina en el sistema gastrointestinal. Hasta un 30% se asocia a otro tumor no carcinoide (gastrointestinal, pulmonar, mama, etc.) y con frecuencia son multicéntricos. La gran mayoría son esporádicos. Algunos TNE de origen gástrico, duodenal o pancreático pueden ser parte de la expresión de síndromes hereditarios: neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN I), Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo 1 (NF-1). La sobrevida global a 5 años es de 70-80%, aun cuando 30-50% de los casos tiene enfermedad diseminada al momento del diagnóstico. La cirugía sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo.

## Clínica y diagnóstico

La mitad de las veces corresponde a un hallazgo en pacientes asintomáticos o bien durante el estudio de síntomas inespecíficos en pacientes con diagnóstico presuntivo de síndrome de intestino irritable. En ocasiones pueden producir síntomas habitualmente tardíos y de presentación insidiosa que son secundarios a efecto de masa tumoral o a fibrosis mesentérica inducida por la secreción de sustancias bioactivas tumorales. Estas circunstancias condicionan que estos pacientes tengan en promedio una demora de 9 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico final de TNE.

Se requiere por lo tanto, un alto índice de sospecha por parte del clínico. El síndrome carcinoide (SC), aparece en 10% de los casos, de preferencia con TNE de intestino medio y en relación a factores precipitantes (ejercicio, ingesta de alcohol o alimentos ricos en tiramina: algunos quesos, chocolate, vino tinto). Consiste en la aparición episódica de enrojecimiento de la cara y el tronco superior, generalmente sin sudoración, de segundos a minutos de duración, asociado a diarrea acuosa, de tipo secretora y de frecuencia variable (estos dos elementos están presentes en 75% de las veces), con o sin broncoespasmo o telangiectasias faciales. El SC indica la presencia de metástasis hepáticas, compromiso retroperitoneal, ovárico o pulmonar. Obedece a la acción de factores bioactivos secretados por el tumor. Menos frecuente (45-77% de los pacientes con SC) y más tardío es el compromiso cardíaco, que se manifiesta principalmente por insuficiencia tricuspídea y/o estenosis pulmonar.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, la medición plasmática de sustancias bioactivas, la imagenología y la histología. En presencia de SC la determinación del ácido 5-OH-indol acético (5-OHIA) en orina de 24 h tiene una alta especificidad (88%), con sensibilidad de 35 a 70%. Su utilidad no es tan alta en los TNE de intestino anterior y posterior. La medición de cromogranina A en suero (glicoproteína almacenada en gránulos secretores de las células neuroendocrinas) es, en términos generales, un buen método de tamizaje dada su alta sensibilidad (95%), pero con especificidad algo más baja. A diferencia del 5-OHIA en orina de 24 h, cuya positividad depende de los niveles de secreción tumoral de serotonina, la cromogranina A sérica es independiente del estado secretor de las células tumorales y, por lo tanto, son de utilidad también en TNE no secretores. Su principal uso reside en su valor predictivo negativo y en el seguimiento de la respuesta a tratamiento en pacientes con diagnóstico ya confirmado. La cintigrafía utilizando el análogo de somatostatina (STT) octreotride marcado con Indio-111 (Octreoscan) es el método de elección para el diagnóstico del tumor primario y sus metástasis, así también como para su etapificación, la predicción y monitoreo de respuesta a tratamiento con análogos de STT. Su sensibilidad es cercana al 80% (> 90% en pacientes con SC) y puede ser mayor aún si se le asocia a SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), técnica que le confiere mayor resolución espacial a las imágenes, en especial para evaluación del hígado. Si bien el Octreoscan aporta valiosa información en el estudio de la mayoría de los TNE, su alto costo para la realidad nacional y la mejor calidad de los actuales estudios imagenológicos hacen recomendable restringir su uso, reservándolo para: a) Detección de metástasis en presencia de TNE primarios de alta agresividad: TNE gástricos tipo 3, TNE de intestino delgado y apendiculares

o rectales mayores de 2 cm o TNE de colon; b) Detección del tumor primario en presencia de metástasis hepáticas o SC.

La sensibilidad del Octreoscan para la detección de TNE depende directamente de la expresión de receptores de somatostatina por las células tumorales, de manera que en tumores indiferenciados y de alto grado, que son la minoría de los TNE, y cuya expresión de receptores de STT es más baja, la sensibilidad es menor. En estos poco frecuentes tipos de TNE (indiferenciados, alto grado) es de utilidad el uso de FDG PET SCAN (utilizando F18 Fluoro-Deoxi-D-Glucosa) con fines diagnósticos, de etapificación y pronóstico.

Para el diagnóstico del tumor primario o sus metástasis, la estrategia es multimodal, con rendimientos variables dependiendo de la ubicación, el tamaño, el grado de diseminación y la presentación clínica del tumor. La resonancia magnética (RM) y la tomografía axial computada (TAC) son útiles para el diagnóstico de metástasis hepáticas (rendimiento algo superior para RM), el compromiso peritoneal (algo superior la TAC) y el compromiso mesentérico por fibrosis y reacción desmoplástica característica (sensibilidad de alrededor del 80%). En su conjunto estos métodos, sumados a enteroclinis por TAC, cápsula endoscópica, enteroscopia de doble balón, arteriografía y otros, pueden identificar hasta 10 a 15% más de tumores primarios no identificados por el Octreoscan. La endosonografía tiene su mayor rendimiento en el estudio de TNE de duodeno-páncreas (sensibilidades de 60 y 90%, respectivamente) y recto. La cintigrafía ósea con tecnecio-99-MDP, tiene alta sensibilidad para la detección de metástasis óseas (> 90%).

### Características y tratamiento del tumor primario

Los **TNE gástricos** (TNEG) corresponden al 8% de los TNE gastrointestinales, son más frecuentes en mayores de 60 años y se presentan como nódulos submucosos que pueden estar ulcerados.

Los de **tipo 1** son los más frecuentes (65% de los TNEG), de predominio en mujeres, tienden a recurrir y generalmente son polipoideos. Se asocian a gastritis crónica atrófica e hipergastrinemia (1-7% de los casos con gastritis crónica atrófica desarrollan un TNEG). Son generalmente múltiples, menores de 1 cm y se ubican en fondo y/o cuerpo. La mayoría son Grado1 (clasificación de la OMS) y su comportamiento es benigno (sobrevida a 5 años > 95%).

Los de **tipo 2** corresponden a 14% de los TNEG, presentan también un comportamiento benigno aunque pueden ser Grado 1 ó 2 (clasificación de la OMS) y se asocian a hipergastrinemia secundaria al síndrome de Zollinger-Ellison y a MEN I, son en general menores de 1 cm, se presentan a una edad promedio de 50 años y tienen una supervivencia a 5 años entre 70 y 90%. En ambos casos (TNEG tipo 1 y 2) el tratamiento consiste en la sola observación y control periódico (endoscopia anual) o bien la resección endoscópica (tumores menores de 2 cm y menos de 5 lesiones), o quirúrgica (tumores mayores de 2 cm o más de 5 lesiones), considerando la antrectomía si aparecen nuevas lesiones durante el seguimiento posterior. En tumores mayores de 2 cm, si se opta por tratamiento endoscópico, se recomienda endosonografía previa.

Los **tipo 3** (esporádicos, gastrinemia normal) corresponden a 21% de los TNEG,

son generalmente únicos, más frecuentes en hombres mayores de 50 años, se ubican en el antro o fondo, son de mayor tamaño, Grado 3 (clasificación OMS) con comportamiento agresivo (24-55% metástasis, 33% sobrevida a 5 años). Se tratan con resección quirúrgica amplia en forma similar a un adenocarcinoma.

Los **TNE duodenales y de yeyuno proximal** son infrecuentes (menos del 2% de los TNE gastrointestinales) y de comportamiento agresivo (40% metástasis locales o a distancia si son mayores de 2 cm). El 75% corresponde a Grado 1 o 2 (OMS). Los más frecuentes son los gastrinomas duodenales, 30% asociados a MEN I, NF-1 o a síndrome de Zollinger-Ellison. El tratamiento es quirúrgico.

Los **TNE de íleon y yeyuno distal** con frecuencia se diagnostican en forma tardía (metástasis, SC o durante cirugía indicada por complicación abdominal), y hasta en 30% de los casos se asocian a otro tumor no carcinoide o a multicentricidad. Suelen presentarse con metástasis aún con primarios menores de 1 cm (60% locales, 16% distantes). La gran mayoría se ubica a menos de 60 cm de la válvula ileocecal. Corresponden al 45% de los TNE gastrointestinales y al 30% de todos los tumores del intestino delgado, constituyéndose como el principal tumor primario a este nivel. Su sobrevida a 5 años es de 60% (30% si existen metástasis hepáticas). El tratamiento es principalmente quirúrgico, asociado al manejo del SC y las metástasis.

Los **TNE apendiculares** (8% de los TNE gastrointestinales) se presentan en general como un hallazgo durante la apendicectomía (0,3% de éstas). El tratamiento es quirúrgico: apendicectomía si es menor de 2 cm; hemicolectomía si es de mayor de 2 cm, se asocia a presencia de adenopatías locales, histología atípica, invasión de la muscular propia de la base apendicular o tiene compromiso del meso apéndice (aunque estas últimas dos indicaciones son discutibles).

Los **TNE de colon** corresponden al 14% de los TNE gastrointestinales y la mitad de ellos son cecales. Tienen un comportamiento agresivo (sobrevida a 5 años: 76-72 y 30% para enfermedad local, regional y distante, respectivamente) y clínicamente se presentan como complicación abdominal o masa. El tratamiento es quirúrgico en forma similar a un adenocarcinoma.

El 50% de los **TNE rectales** es asintomático (hallazgo endoscópico: nódulos submucosos). Corresponden al 22% de los TNE gastrointestinales y se presentan en promedio a los 50 años de edad. El tratamiento dependerá de su tamaño y la presencia de metástasis: en los menores de 1 cm, basta con la resección local. En los mayores de 2 cm (frecuentemente con metástasis): resección anterior, baja o abdomino perineal. En lesiones de 1-2 cm la conducta es controvertida: cirugía abierta o resección local amplia dependiendo de la presencia o no de microinvasión vascular o neural, histología atípica, compromiso de muscular propia o la existencia de ganglios linfáticos comprometidos (endosonografía). La sobrevida a 5 años es de 90, 49 y 26% para enfermedad local, regional y distante, respectivamente.

Los **TNE de páncreas** corresponden a 1-3% de las neoplasias de esta glándula y más del 50% son no funcionantes. Le siguen en frecuencia los insulinomas, luego los gastrinomas y otros. El diagnóstico se realiza durante la investigación de síntomas secundarios al efecto de masa local o secundarios a la secreción ectópica de sustancias biológicamente activas, presencia de metástasis o como hallazgo incidental. La mayoría son esporádicos, aunque se pueden asociar a síndromes hereditarios: VHL,

MEN I, NF-1. Son más frecuentes entre los 40 y 60 años de edad y salvo los insulinosomas, son bien representados en el Octreoscan. La endosonografía ha demostrado alta sensibilidad en especial para detección de lesiones pequeñas (3 mm) y es una alternativa de estudio si otros métodos imagenológicos no confirman el diagnóstico. En presencia de síntomas por hipersecreción hormonal está indicado el tratamiento con análogos de la STT. Si el tumor primario lo permite o existen metástasis resecables está indicada la cirugía, y si éstas no son resecables, o existe enfermedad avanzada, está aprobado para TNE de páncreas bien diferenciados, avanzados y de curso progresivo el uso de los inhibidores de la tirosin kinasa (Sunitinib y Everolimus), los que han demostrado prolongación de la sobrevida libre de progresión de la enfermedad (evidencia nivel 1, grado A).

### Tratamiento paliativo

Su objetivo es mejorar o disminuir los síntomas y suprimir el crecimiento tumoral. El tratamiento debe ser individualizado, enfocado al manejo de los síntomas propios de la producción hormonal y a aquellos relacionados con el efecto de masa tumoral. Considerando la lenta evolución natural de la enfermedad, en pacientes en etapa oligo o asintomática, la conducta puede ser expectante. Los análogos de STT octreotide y lanreotide, tienen 80% de efectividad en el tratamiento del SC y son la primera elección. Se plantea su uso en casos asintomáticos, pero con alta carga tumoral. Su efecto se basa en la acción antisecretora y posiblemente inhibitoria del crecimiento tumoral propia de la STT (con la excepción de los insulinosomas pancreáticos, más del 80% de los TNE tiene receptores a ésta). Se logra estabilización del tumor entre 30 y 50% de los casos, reportando menos del 10% de regresión tumoral, cifras similares con interferón alfa, aunque sin sus efectos colaterales, salvo la aparición de colelitiasis en hasta 50% de los usuarios de análogos de la STT. Recientemente se reportó beneficio en la sobrevida libre de progresión con octreotide LAR (Long Acting Release).

La disminución de la masa tumoral, ya sea mediante ablación o cirugía, es útil para aminorar los síntomas del SC y puede mejorar la sobrevida.

Dado el variable comportamiento biológico de los TNE y los escasos estudios randomizados y controlados, es difícil extrapolar y comparar los resultados de los distintos tratamientos entre sí. La quimioterapia, la embolización o la cirugía, tienen como principal indicación la aminoración de los síntomas en los casos en que ya ha fallado otro tipo de tratamiento. Se considera el uso de quimioterapia en TNE mal diferenciados o en TNE bien diferenciados no candidatos quirúrgicos o no respondedores a análogos de la STT.

Los diversos métodos de ablación (embolización, quimioembolización, radiofrecuencia) son altamente efectivos para aliviar síntomas y logran además alrededor de 35% de respuesta tumoral, aunque transitoria (en el rango de 6 a 36 meses). La combinación de estas terapias paliativas pudiera ser beneficiosa en algunos casos seleccionados.

Entre las nuevas terapias se cuenta con los inhibidores de la tirosin kinasa, recientemente aprobados para su uso en TNE de páncreas bien diferenciados y en etapas avanzadas. En pacientes con TNE avanzados, inoperables, sintomáticos, con

progresión de la enfermedad y no respondedores a tratamiento médico, existe la alternativa de diversas terapias sistémicas con radionucleótidos (I-131-mIBG (Yodo131-metalodoBenzilGuanidina), Y-90DOTATOC (Yttrium -90-DOTA-Octreotide), Lu-177-DOTATATE (Lutecio 177-DOTA-Octreotate), para las cuales no se cuenta con estudios randomizados y controlados, pero con las que se ha reportado respuesta objetiva parcial o estabilización del tumor en aproximadamente el 60% de los casos

Infrecuente, pero con dramáticas consecuencias, la crisis carcinoide se puede precipitar por stress quirúrgico o anestésico, manipulación del tumor en relación a terapias paliativas e incluso durante procedimientos menores (broncoscopia, endoscopia digestiva). Se caracteriza por flush, taquiarritmias, compromiso de conciencia, broncoespasmo e hiper o hipotensión. Se previene con octreotide (300 µg sc o 50 µg ev/h iniciados 12 h antes) o se trata durante la crisis (250-500 µg ev/hora). Los betamiméticos pueden agravar el broncoespasmo, por lo que se recomienda el uso de bromuro de ipratropio. De igual modo el uso de catecolaminas y calcio puede agravar la hipotensión a través del estímulo de la liberación de aminas vasoactivas por las células tumorales. Los antihistamínicos y corticoides pueden ser de utilidad.

## Referencias

1. Modlin I, Oberg K, Chung D, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.
2. Rinke A, Muller H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-63.
3. Modlin I, Kidd M, Latich I, Zikusoka M, Shapiro M. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-51.
4. Joseph S, Wang Y, Boudreaux J, et al. Neuroendocrine tumors: current recommendations for diagnosis and surgical management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 205-31.
5. Ramage J, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6-32.
6. Ramage J, Davies A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 (Suppl 4): iv 1-16.
7. Rust, Hunelea F, Marzanob E, et al. Nuclear medicine imaging of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. The key role of cellular differentiation and tumor grade: from theory to clinical practice. *Cancer Imaging* 2012; 12: 173-84.
8. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzsniowski P. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: An update. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 71-3.
9. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II-specific NE tumour types. *Acta Oncol* 2004; 43: 626-36.
10. Kvols L, Brendtro K. The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Guidelines. *Pancreas* 2010; 39: 705-6.

---

# ALERGIA ALIMENTARIA

---

*Dr. Germán Errázuriz Fernández*

## **Definición**

Es una reacción adversa a un alimento, la cual se desencadena por una causa inmunológica, que puede ser mediada por IgE, no mediada por IgE (celular) o de mecanismo mixto.

Esto la diferencia de otras reacciones adversas, no inmunológicas, que pueden presentarse con síntomas similares. El diferenciar una de otra puede ser difícil, teniendo presente que el 25% de la población presenta algún tipo de reacción adversa no inmunológica a algún alimento a lo largo de su vida.

## **Epidemiología**

En el último siglo las enfermedades alérgicas se han duplicado, y en la última década han sufrido un aumento global de un 20%, aunque la verdadera prevalencia de la alergia alimentaria (AA) no está clara, debido en gran parte a lo heterogéneo de los criterios diagnósticos utilizados y a la dificultad de establecer un diagnóstico con certeza.

Varios meta-análisis muestran una brecha importante entre las reacciones percibidas como alérgicas y las confirmadas como tales. Esto se debe probablemente a disparidad en el diseño y criterios diagnósticos utilizados, más que a diferencias reales entre distintos grupos poblacionales. En el diagnóstico se tiende a utilizar con frecuencia el test de parches y prick test, cuyo resultado positivo muestra sensibilización y no necesariamente alergización. El gold standard en el diagnóstico es la provocación con el alimento estudiado a doble ciego placebo-controlado o bien provocación abierta.

En relación con la realidad nacional no existen datos de prevalencia.

## **Etiopatogenia**

Para poder comprender adecuadamente la etiopatogenia de la AA, es importante comprender cómo funciona el sistema inmune intestinal. El intestino es el órgano con mayor cantidad de linfocitos e inmunoglobulinas en el organismo, con una superficie de contacto de 300 m<sup>2</sup> en el adulto, lo que implica que una gran cantidad de antígenos (Ag) están en contacto diariamente con la mucosa intestinal, pero el número de antígenos que finalmente logra llegar al sistema inmune intestinal es limitado, debido a las barreras mecánicas y químicas que ofrece la pared intestinal. La primera barrera es el glicocalix compuesto de glicoproteínas y mucinas complejas, la segunda es el epitelio intestinal y las uniones intercelulares entre enterocitos. Todos los alimentos que ingerimos contienen proteínas y carbohidratos potencialmente dañinos, que podrían ser excelentes Ag si se inyectaran vía subcutánea o intramuscular.

El correcto funcionamiento de estas entidades lleva a una respuesta de supresión inmunológica o tolerancia a los alimentos de nuestra dieta. Por otra parte, su disfunción lleva al desarrollo de inflamación (respuesta alérgica). Finalmente sólo un reducido número de alimentos produce la mayoría de las alergias alimentarias.

## **Tipos de alergia alimentaria**

### ***1. Reacción alérgica mediada por IgE***

En el GALT (Gut associated lymphoid tissue), la célula dendrítica presentadora de antígeno, activa al linfocito T helper-2 (Th2), produciéndose IL4, IL5 e IL13 en el LT CD4 diferenciado. Esto conduce a que el linfocito B produzca IgE en vez de IgA, la cual se fija al mastocito, produciéndose una reacción mediada por IgE en futuros contactos con el Ag. Linfocitos B sensibilizados e IgE circulan vía linfática, conducto torácico, sistema sanguíneo hacia el intestino, piel y vía respiratoria. La IgE se une a mastocitos y basófilos locales, explicando la reacción sistémica en caso de contacto con el alérgeno vía intestinal.

Estas células Th2, específicas para el Ag, pueden sufrir una expansión clonal, lo que mantiene la sensibilización alérgica. En el futuro, esta línea celular puede sufrir apoptosis o bien diferenciarse en linfocitos T de memoria. Esto explica que algunas alergias mejoran con la edad (leche, huevo) y otras persisten a lo largo de la vida (maní, mariscos, pescado).

Por otra parte, individuos no alérgicos, pueden tener una respuesta Th2 con elevación de IgE transitoria, pero que se contrarresta con una respuesta Th1 al Ag (producción de interferón  $\gamma$ ).

Por último, se puede producir una sensibilización, con presencia de IgE a un alimento determinado, pero sin síntomas, por tanto sin alergización, lo que es importante tener en consideración en el diagnóstico de alergia. Este punto se abordará en detalle en el diagnóstico.

### ***2. Reacción no mediada por IgE (celular)***

Se presenta una elevada producción de IL2, IL4, interferón  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , lo que estimula a su vez la respuesta celular auto perpetuando el proceso. El mecanismo por el cual esto ocurre no está bien dilucidado, aunque varios estudios muestran un aumento de la producción de IgM e IgG, en relación con la exposición a Ag, pero esto también ocurre en individuos sanos. El rol de estos anticuerpos como marcadores de alergia, no está claro.

### ***3. Patología eosinofílica***

Se relaciona con el hallazgo de eosinófilos elevados en el epitelio, sea en la vía respiratoria (asma), piel (dermatitis atópica) o mucosa intestinal. Parece haber una asociación entre esta patología y niveles elevados de IgE específica. El 42% presenta sensibilización a algún Ag de la dieta, por lo que pareciera que una proporción de estos pacientes presenta sensibilización previa mediada por IgE contra aeroalérgenos o antígenos de la dieta.

La célula dendrítica presentadora de Ag activa al linfocito T, el cual responde

produciendo IL5 y citoquinas que atraen eosinófilos al lugar, que a su vez producen también IL3, cytokines transforming growth factor y granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). La degranulación de mastocitos y basófilos libera citoquinas que atraen aún más eosinófilos, por tanto se produce un mecanismo mixto de inflamación.

### **Cuadro clínico**

El sistema comprometido con mayor frecuencia en la AA es el tubo digestivo, que puede afectarse en forma parcelar o en toda su extensión, desde la boca al ano. Pueden comprometerse además, la vía respiratoria y la piel. Las manifestaciones pueden ser localizadas, según el segmento comprometido, hasta una reacción generalizada y anafilaxia.

Los síntomas son inespecíficos: dolor, inapetencia, náuseas, vómitos y diarrea. Difieren según la edad del paciente, tipo de alergia (mediada por IgE, no mediada por IgE, patología eosinofílica) y segmento del tracto digestivo más afectado, además de si se acompaña de compromiso de piel y respiratorio.

El antecedente de atopia y especialmente AA en familiares de primer grado, constituye un factor predisponente importante.

### ***Edad del paciente y tipo de alergia***

La alergia no mediada por IgE (celular) es más frecuente en edad pediátrica y en general mejora con la edad. En cambio, la mediada por IgE es más frecuente en el adulto y tiende a persistir durante la vida. La AA en adultos puede reflejar persistencia de una alergia que comenzó en edad pediátrica (leche, maní, nueces) o sensibilización *de novo* a Ag introducidos posteriormente, y generalmente es mediada por IgE.

La patología eosinofílica, también es más frecuente en pediatría, pero ha tenido un aumento sostenido en adultos.

La leche de vaca, huevo, maní, nueces, trigo y soya, son los principales alérgenos en edad pediátrica, alergia que desaparece con la edad debido al desarrollo de tolerancia. La alergia al kiwi ha aumentado en los últimos años. En tanto, mariscos, pescado, maní, nueces, algunas frutas, aditivos y especias son los causantes más frecuentes en adultos, tendiendo a persistir de por vida.

### ***Síntomas según mecanismo de acción***

Es importante orientarse con respecto a cuál o cuáles segmentos del tracto digestivo están comprometidos, lo mismo plantear si es mediada o no por IgE, la primera produce reacción inmediata y permite relacionarla con la ingesta: vómitos, dolor cólico y diarrea. En ocasiones compromiso respiratorio y piel: obstrucción laríngea y urticaria. En la alergia mediada por células o patología eosinofílica, la aparición de síntomas es tardía con respecto a la ingesta, lo que dificulta el diagnóstico.

### ***Según segmento comprometido***

Compromiso esofágico-gástrico: reflujo gastroesofágico, pirosis, disfagia. Compromiso intestinal: dolor abdominal agudo o crónico, diarrea aguda o crónica con o sin malabsorción. Compromiso colónico: rectorragia, dolor cólico.

## **Clasificación según mecanismo de acción y segmento comprometido**

### **1. Mediada por IgE**

Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata  
Síndrome de alergia oral  
Cutánea (urticaria, angioedema)

### **2. Mediada por IgE y células (patología eosinofílica)**

Esofagitis eosinofílica  
Gastroenteropatía eosinofílica

### **3. No mediada por IgE (mediada por células)**

Proctocolitis inducida por proteína de la dieta  
Enteropatía inducida por proteína de la dieta  
Enterocolitis inducida por proteína de la dieta  
Enfermedad celíaca

Además, se pueden incluir en este grupo el reflujo gastroesofágico (RGE), cólicos y constipación patológica en edad pediátrica.

### **1. Mediada por IgE (aparición rápida)**

#### **a. Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata**

Se presenta con náuseas, vómitos, dolor abdominal, cólico, desde minutos a dos horas posterior a la ingesta, seguido de diarrea 2 a 6 horas después. Puede acompañarse de prurito oral, especialmente paladar, lengua y labios, además de síntomas respiratorios (edema laríngeo, broncoespasmo), cutáneos (urticaria) y anafilaxia en casos extremos.

Con la ingesta crónica, puede producirse desensibilización parcial, manteniendo un grado de inflamación intestinal, que da síntomas inespecíficos como inapetencia, dolor abdominal crónico y bajo peso.

#### **b. Síndrome de alergia oral**

Se presenta como prurito y edema discreto confinado a la cavidad oral, en adolescentes y adultos que tienen rinitis alérgica al polen (40% de ellos), por similitud de la proteína del polen con la de algunas frutas. Al ser una proteína termolábil, se produce con ingesta de fruta cruda.

### **2. Mediada por IgE y células. Patología eosinofílica del tracto digestivo (aparición retardada, evolución crónica)**

En condiciones normales, la presencia de eosinófilos en la mucosa se concentra en intestino delgado y colon derecho, y nula en el esófago. El número de estos va aumentando hacia distal, pudiendo llegar hasta 30 eosinófilos/campo con aumento mayor en íleon terminal.

La infiltración patológica de eosinófilos en la pared intestinal, es típica en las infecciones por parásitos, pero también en la enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedad inflamatoria intestinal. En mayor número en la AA mediada por IgE,

síndromes hipereosinofílicos (que pueden comprometer el tubo digestivo) y la patología eosinofílica del tracto digestivo. Por eso, antes de plantear este último diagnóstico deben descartarse estas otras causas.

La patología eosinofílica puede clasificarse según el segmento comprometido. La esofagitis eosinofílica (E Eo), es por lejos la forma más frecuente (1% de la población adulta), luego la gastritis eosinofílica (G Eo) y gastroenteropatía eosinofílica (GE Eo). Las dos últimas pueden tener eosinofilia en sangre; se acompañan con frecuencia de niveles elevados de IgE específica para alimentos, lo que hace suponer un rol en su etiopatogenia. Probablemente corresponde a un grupo de patologías con un fenotipo común, que es la infiltración por eosinófilos.

Los síntomas de presentación según el segmento comprometido son dolor abdominal, vómitos, diarrea, alteración del tránsito intestinal, disfagia, o retraso del crecimiento en edad pediátrica. La infiltración puede limitarse a la mucosa, o además comprometer capa muscular y serosa, con manifestaciones como baja de peso, hemorragia digestiva, estenosis del píloro, obstrucción intestinal, invaginación intestinal, serositis con ascitis y enteropatía perdedora de proteína.

Esta patología ha adquirido relevancia en los últimos años, aunque hay poca literatura, en su mayoría reportes de casos clínicos, por lo que se entiende la falencia de criterios diagnósticos y tratamientos definidos. La densidad de la infiltración de eosinófilos y su localización en la pared, varía según el segmento intestinal afectado y también según la zona geográfica que habite el paciente, por tanto, el número de eosinófilos definido como patológico es también motivo de controversia.

#### *a. Esofagitis eosinofílica (E Eo)*

En la década de los 80, la infiltración eosinofílica del esófago era considerada patognomónica de RGE. La falta de respuesta a la supresión de ácido, y la mejoría con dieta hipoalergénica, dio luces de la posible etiología alérgica en un grupo de estos pacientes.

La E Eo es la más frecuente de las patologías eosinofílicas, con infiltración de eosinófilos limitada sólo al esófago. Las molestias son similares a las del RGE, no respondiendo a los inhibidores de bomba. También puede presentar disfagia e impactación del bolo alimentario con o sin estenosis. La mitad de los pacientes tiene además, síntomas de atopia y el 73% historia familiar de ella. Es más frecuente en edad pediátrica, pero cada vez se diagnostican más casos en adultos, en especial de sexo masculino (75%).

#### *b. Gastritis eosinofílica (G Eo)*

Se presenta como dolor abdominal, anorexia, saciedad precoz, hematemesis y obstrucción pilórica si la infiltración eosinofílica sobrepasa la mucosa hasta la muscular o serosa.

#### *c. Gastroenteropatía eosinofílica (GE Eo)*

Es infrecuente, sin diferencias de sexo, a cualquier edad, aunque generalmente son adultos de 30 a 50 años quienes la padecen. Implica compromiso más extenso, con síntomas dependientes de la extensión y profundidad de la infiltración. Los segmentos

habitualmente comprometidos son estómago y duodeno, limitado en la mayoría de los casos a mucosa y submucosa, manifestándose con dolor (90% de los pacientes), náuseas y vómitos (57%), diarrea (52%), luego distensión abdominal, baja de peso, malabsorción, enteropatía perdedora de proteína y sangramiento. Infrecuente es la infiltración de la capa muscular, produciendo estenosis; y excepcional es la afección de serosas, lo que implica compromiso transmural, produciéndose ascitis, con líquido rico en eosinófilos. El 50-80% de estos pacientes tienen además, eosinofilia periférica y 50% se acompaña de E Eos.

### 3. *No Mediada por IgE*

Como regla tienen IgE específica negativa.

#### a. *Proctocolitis alérgica*

Se presenta en edad pediátrica, preferentemente en lactantes entre 2 y 8 semanas de vida, 60% de ellos alimentados con leche materna. Refieren estrías de sangre y mucosidades en las deposiciones, con buen estado general. Excelente pronóstico y la gran mayoría están desensibilizados al año de edad.

#### b. *Enteropatía inducida por proteína*

También en lactantes, posterior a la introducción de la leche de vaca, con compromiso del intestino delgado, con diarrea crónica y malabsorción (anemia, hipoproteïnemia y deficiencia de vitamina K), vómitos, inapetencia y mal incremento ponderal. También puede ser desencadenada por soya u otras proteínas. El cuadro clínico es similar a la enfermedad celíaca, pero a menor edad. A los 2 años, la mayoría está asintomático y toleran reintroducción de la proteína que la ocasiona.

#### c. *Enterocolitis inducida por proteína*

Similar a la enteropatía, pero de mayor gravedad. Alrededor de 2 horas post ingesta presentan vómitos y diarrea abundante, llegando con frecuencia a la deshidratación, incluso hipotensión y acidosis metabólica. Se confunde con sepsis y enfermedad metabólica descompensada, siendo la clave en el diagnóstico la rápida mejoría con el ayuno y la reaparición de los síntomas al realimentar. Al igual que la enteropatía, a los 2 años de edad, toleran la proteína causante.

## Diagnóstico de la alergia alimentaria

Es importante excluir otras causas que se presentan con síntomas similares: reacciones adversas, intolerancia de causa no inmunológica (lactosa), causas anatómicas, funcionales, infecciosas, inflamatorias (Crohn, colitis ulcerosa), malignas y metabólicas, entre otras. La historia familiar o personal de atopia, es un elemento importante. Una AA sin este antecedente, es improbable.

El diagnóstico es principalmente clínico, corroborado con la provocación a doble ciego placebo-controlado (DBPCFC) con el alimento en cuestión. Esta prueba constituye el gold standard, difícil de efectuar, utilizándose solo excepcionalmente. En la práctica general se hace una provocación abierta. En los pacientes con molestias

leves, el test de provocación puede tener un resultado incierto y los pacientes con reacciones severas tienden a ser excluidos del test y no se consideran en la mayoría de las publicaciones. Estos factores explican la diversidad de diseños de estudios y aproximaciones diagnósticas en la alergia.

El diagnóstico de la alergia debería ser clínico, efectuando en lo posible una DBPCFC o provocación abierta para comprobarlo.

En la alergia mediada por IgE, si los síntomas son bastante claros y relacionados con la ingesta de un alimento específico, la presencia de IgE o prick test positivos a este alimento, pueden ser de ayuda en apoyar el diagnóstico. Por otra parte, una IgE específica o prick test positivos, sin un cuadro clínico compatible, pueden corresponder sólo a sensibilización y no necesariamente a alergización, conduciendo su mala interpretación a confusión y un diagnóstico errado.

En relación con la alergia no mediada por IgE, la utilidad de los test de parche permanece incierta y no se recomienda su uso para el diagnóstico.

Un resultado negativo de estos test puede ser de ayuda para descartar una AA dado su alto valor predictivo negativo.

## Utilidad de exámenes diagnósticos

**1. La determinación de niveles de IgE total no es de utilidad en el diagnóstico y no debe utilizarse con este fin**

### 2. Determinación de niveles de IgE específica

Su utilidad está confinada a la alergia mediada por IgE y puede ser de ayuda en la patología eosinofílica.

El encontrar niveles elevados de IgE para un Ag específico, habla de sensibilización, pero no necesariamente alergización. Valores muy elevados, orientan a alergización si se acompaña de un cuadro clínico compatible.

### Problemas

No hay test estandarizados y comparables, por tanto existen diferentes valores entre los distintos laboratorios. La falsa interpretación de un resultado positivo puede llevar a error diagnóstico y la implementación de dietas restrictivas innecesarias.

### Utilidad

- Su mayor utilidad está dada por su alto valor predictivo negativo, el que ayuda a plantear la improbabilidad de una AA mediada por IgE.
- Una clara asociación sintomática con la ingesta del alimento causante, sumado a la presencia de IgE positiva en valor elevado, apoya el diagnóstico.
- Una IgE específica positiva en valor elevado por sobre 32 kU/l es probable que se relacione con alergización, por tanto, al efectuar el test de provocación se deben tomar precauciones por el riesgo de reacción.
- Descenso de 50% en los niveles de IgE específica, implica que probablemente se desarrolló tolerancia.
- En la esofagitis o gastroenteropatía eosinofílica, una IgE específica positiva puede ser de ayuda en determinar el posible antígeno involucrado.

### **3. Prick test**

Determina presencia de IgE específica en mastocitos de la piel, por tanto, su positividad no necesariamente representa lo que está sucediendo en el tracto digestivo. Su utilidad es similar a la IgE sérica.

#### *Problemas:*

Al igual que en la determinación de IgE específica no hay reactivos estandarizados, ni existen normas de administración ni interpretación de sus resultados. Tiene una alta sensibilidad, pero bajo valor predictivo positivo, por tanto su interpretación errónea, lleva a sobrediagnóstico.

#### *Utilidad:*

- Similar a lo descrito para la IgE específica.
- Alto valor predictivo negativo, al igual que la IgE específica, un resultado negativo para un alimento específico hace poco probable una alergia causada por este.

### **4. Test de parche**

Evalúa respuesta celular

#### *Problemas*

No existen reactivos estandarizados, ni normas en la administración ni interpretación de los resultados. Alto número de resultados falsos positivos, por tanto, un bajo valor predictivo positivo. Su utilidad es muy discutible y no se recomienda en el diagnóstico ni en la implementación de dietas, que por lo general resultan ser en exceso restrictivas.

El uso de la combinación de IgE, prick test y test de parche, a pesar de usarse ampliamente, cuenta con escasa evidencia, de manera que su uso no se recomienda.

#### *Utilidad*

Sólo podría ser utilidad si hay un resultado positivo de manera exclusiva para la proteína que se busca y es concordante con el cuadro clínico y la respuesta positiva al suspender el alimento en cuestión.

### **5. Imágenes**

Los hallazgos son inespecíficos. La ecografía puede mostrar engrosamiento de la pared intestinal en la patología eosinofílica, así como linfonodos mesentéricos y ascitis si hay compromiso de serosas.

En el tránsito intestinal puede verse engrosamiento de los pliegues e irregularidad en la pared y estenosis.

En la tomografía axial de abdomen se visualizan alteraciones similares al tránsito, además de engrosamiento de la pared intestinal.

### **6. Endoscopia**

En general, no se ven alteraciones y el diagnóstico es histológico, excepto en la patología eosinofílica. Los hallazgos endoscópicos asociados a E Eo son: surcos

lineales, líneas verticales de la mucosa esofágica; exudado blanquecino, manchas blancas, nódulos, granularidad; anillos circulares, transitorios o fijos, felinización o traquealización; desgarros lineales o en “papel crepé” por paso del endoscopio o dilatador y estenosis distales o proximales.

Cuando se sospecha de E Eo, se deben tomar biopsias escalonadas de esófago aun con endoscopia sin hallazgos patológicos.

En la GE Eo el hallazgo más frecuente es el eritema de la mucosa y zonas irregulares eritematosas, que corresponden a áreas infiltradas por eosinófilos, especialmente en la segunda porción del duodeno que es la que se afecta con mayor frecuencia.

## 7. Anatomía patológica

a. *Alergia mediada por IgE*: la biopsia es en general normal, al no haber exposición al Ag, por tanto no es de ayuda en el diagnóstico.

### b. Patología eosinofílica

*Esofagitis eosinofílica*. El diagnóstico se plantea en base a varios criterios:

- Engrosamiento de la capa epitelial basal, elongación de papilas, dilatación del espacio intercelular y formación de microabscesos de eosinófilos.
- Degranulación de eosinófilos.
- Mínimo de 15 eosinófilos/campo aumento mayor.

*Gastritis eosinofílica*: los síntomas se relacionan a la profundidad de la infiltración y segmentos comprometidos. La mucosa y lámina propia se afectan con mayor frecuencia, aunque la infiltración eosinofílica de la submucosa es más específica de alergia. Se requiere la presencia de más de 20-30 eosinófilos en mucosa y submucosa, especialmente en antro para plantear el diagnóstico.

*Gastroenteropatía eosinofílica*: infiltración por eosinófilos desde esófago hasta recto, siendo el segmento más frecuentemente comprometido la segunda porción del duodeno. El recuento de eosinófilos es similar al de la G Eo.

*Proctocolitis eosinofílica*: presencia de más de 30 eosinófilos por campo de aumento mayor en mucosa y submucosa.

### c. Patología no mediada por IgE

*Enteropatía y enterocolitis por proteína de la dieta*: la biopsia es inespecífica, pudiendo encontrarse atrofia de vellosidades, infiltración linfocitaria y linfocitos intraepiteliales, similar a la enfermedad celíaca, pero menos pronunciado, además de presencia de eosinófilos en cantidad variable.

## 8. Existen otros test que incluyen

Pruebas de estimulación *in vitro*, provocación endoscópica con inyección del Ag en la mucosa intestinal, pero su uso no se recomienda en la práctica diaria.

## Tratamiento

Aproximación en el manejo:

### 1. *Suspensión del alimento*

La suspensión del alimento causante es el único tratamiento claramente efectivo. Aunque cualquier alimento puede ocasionar alergia, los más frecuentes son leche, soya, huevo, frutos secos, pescado, mariscos y trigo. Se debe tener especial cuidado en la suspensión de varios alimentos sin un fundamento claro, pues puede llevar a deficiencias nutricionales importantes, en especial en el paciente pediátrico.

### 2. *Educación*

Dar una dieta balanceada para evitar malnutrición.

### 3. *Inmunoterapia*

- a. Desensibilización vía oral. *Podría intentarse.*
- b. Cromoglicato para evitar degranulación del mastocito y basófilo. *No se recomienda su uso.*
- c. Desensibilización subcutánea. *No se recomienda su uso.*

### 4. *Fármacos*

- a. Antihistamínicos para tratar síntomas de alergia mediada por IgE.
- b. Corticoides inhalatorios deglutidos y prednisona.

## Tratamiento según mecanismo de acción

### 1. *Mediada por IgE*

a. *Suspensión del alimento causante.* En los casos leves y moderados es suficiente con esta conducta. En casos severos se debe instruir al paciente en el uso de adrenalina subcutánea para evitar una reacción anafiláctica en caso de ingesta accidental.

El test de provocación puede intentarse después de un año en los casos leves o moderados, aunque debe considerarse que la alergia puede persistir años o de por vida.

b. *Desensibilización.* Existen experiencias alentadoras en el desarrollo de tolerancia, mediante la introducción diaria y gradual del alimento, en cantidades muy bajas (0,02 mg en el caso de leche de vaca y 0,006 mg para el huevo). El paciente llega a tolerar cantidades variables de la proteína con desensibilización parcial, lo cual tiene como objetivo impedir la anafilaxia en caso de ingesta accidental e incluso algunos pacientes llegan a tolerar cantidades mayores. Es importante no suspender la administración, dado que al hacerlo se reproduce la sensibilización.

### 2. *Patología eosinofílica*

La literatura al respecto, se reduce a series de casos clínicos. En algunos pacientes su origen se debe a la sensibilización en contra de una o varias proteínas de la dieta,

por tanto, al suspenderlos mejora, pero en otros no hay respuesta a las dietas hipoa-lergénicas, existiendo probablemente otros mecanismos patogénicos involucrados.

**2.1. Suspensión del alimento** o alimentos supuestamente responsables. Puede ser de ayuda la presencia de IgE específica o prick test claramente positivos como orientación en la dieta de suspensión. El grupo de alimentos más frecuentemente involucrados en el adulto son mariscos, pescado, frutos secos, etc.

## 2.2. Fármacos

### a. *Esofagitis eosinofílica*

- La fluticasona o budesonida de uso inhalatorio, deglutida o bien preparados de fluticasona para uso oral, dan buenos resultados, lo mismo en la gastritis eosinofílica.

Fluticasona

|         |  |
|---------|--|
| Niños   | 200 - 400 mcg/día fraccionado en dos dosis   |
| Adultos | 800 - 1.600 mcg/día fraccionado en dos dosis |

Budesonida

|         |                                   |
|---------|-----------------------------------|
| Niños   | 1 mg/día fraccionado en dos dosis |
| Adultos | 2 mg/día fraccionado en dos dosis |

Se debe instruir al paciente en administrar el inhalador en la boca mientras re- tiene la respiración y luego deglutirlo. Se usa por 6-8 semanas, luego de lo cual se reevalúa. Otra alternativa es la budesonida oral, en proporción de 1 mg/2 ml mezclando con 5 g de sucralosa, con lo que se obtiene una mezcla viscosa fácil de deglutir.

- *Tratamiento mantención:* posibles indicaciones son estenosis esofágica, estenosis previa que requirió dilataciones, impactación de bolo alimentario que requirió endoscopia, síntomas severos. En estos casos se recomienda 800 ug de budesonida inhalatoria o 1 mg al día oral, ajustando dosis según evolución. En niños las dosis son menores.

*b. En casos severos de E Eo, G Eo y GE Eo,* el uso de corticoides sistémicos (prednisona 20-40 mg/d) con descenso gradual en varias semanas, puede ser de utilidad, pero los síntomas pueden reaparecer al suspenderlos, por lo que un grupo de pacientes requiere de tratamiento a largo plazo con dosis bajas.

Existen reportes de buenos resultados con montelukast, pero se necesitan más estudios para poder recomendar su uso.

## 3. *Mediada por células*

La suspensión por al menos 6-12 meses de la proteína causante es el único tratamiento disponible efectivo. En general, se desarrolla tolerancia por lo que es posible en la mayoría de los casos la reintroducción del alimento después de un lapso de meses a años.

## Referencias

1. Branum A, Lukacs S. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009; 124: 1549-55.
2. Rona R, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
3. Chafen J, Newberry S, Riedl M, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010; 303: 1848-56.
4. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (Suppl): S4-S12.
5. Vickery B, Chin S, Burks A. Pathophysiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58: 363-76.
6. Dellon E, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG Clinical Guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679-92.
7. Zhang L, Duan L, Ding S, et al. Eosinophilic gastroenteritis: Clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1074-80.
8. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 400-9.
9. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221-9.
10. Blatman K, Ditto A. Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33 (Suppl 1): S88-90.

---

# ENFERMEDAD CELÍACA

---

*Drs. Sylvia Alegría Quevedo y Juan Carlos Weitz Vattuone*

## Definición

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico mediado por el sistema inmune y gatillado por la ingestión de proteínas del gluten (trigo, cebada y centeno), en individuos genéticamente susceptibles. El compromiso del intestino es variable, desde mínimas lesiones hasta una atrofia total de vellosidades, las que revierten con una dieta libre de gluten.

## Epidemiología

La EC afecta entre 0,6 y 1% de la población mundial. Existe una dispersión muy amplia de prevalencias publicadas y ello se debe a las distintas metodologías empleadas (serología únicamente, serología y biopsias endoscópicas, etc.), el estudio de laboratorio practicado (anticuerpos anti gliadina, antiendomiso, antitransglutaminasa) y las características de la población estudiada (paciente, donantes bancos de sangre, dotación militar, etc). Por ello cada trabajo debe ser analizado cuidadosamente para obtener conclusiones comparables.

En un estudio reciente en 29.212 personas de 4 países europeos, empleando anticuerpos antitransglutaminasa, antiendomiso y biopsia duodenal, se obtuvo una prevalencia global de 1%, y los resultados locales fueron: Finlandia 2,4%; Italia 1,2%; Irlanda del Norte 0,9% y 0,3% en Alemania.

La prevalencia de los países del Medio Oriente varía de 0,5 a 0,96%; en África de 0,14 a 1,13%; la de Nueva Zelanda es 1,2% y Australia 0,4%. La frecuencia es muy baja en el extremo Oriente donde la presencia del haplotipo HLA DQ2 es mínima.

En América, la frecuencia reportada en EEUU es de 0,75%; México 0,7 a 2,7%; Brasil 0,15 a 0,35% y Argentina de 0,6%. En nuestro país la prevalencia es de 0,3% según la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (Ministerio de Salud y U. Católica).

Estudios efectuados en el norte de Europa y EEUU han demostrado un aumento en la incidencia de la EC, cuyas causas están en investigación.

Los estudios serológicos han demostrado que la prevalencia es mayor en personas con factores de riesgo tales como tener un familiar de primer grado celíaco (10-15%), diabetes tipo 1 (3-16%), tiroiditis de Hashimoto (5%), síndrome de Turner (3%), síndrome de Down (5%) y otras enfermedades autoinmunes como hepatitis autoinmune, Sjögren y nefropatía por IgA.

## Patogenia

La EC resulta de la interacción entre el gluten y factores genéticos del individuo (fundamentalmente del área inmunológica) y ambientales.

El gluten está compuesto por dos proteínas: gliadina y glutenina, que contienen altas concentraciones de prolina y glutaminas, lo que las hace resistentes a la degradación del ácido gástrico, jugo pancreático y enzimas del borde en cepillo intestinal. El transporte de estos péptidos a través del epitelio del intestino delgado se efectuaría de acuerdo con las siguientes teorías: a) cambios inducidos en las “tight junction” por la zonulina; b) transporte de los péptidos por transcitosis epitelial y c) unión de los péptidos a células dendríticas de la lámina propia a través de las células epiteliales.

Una vez en la lámina propia, estos fragmentos (especialmente el 33-mer) son deaminados por la transglutaminasa tisular tTG2, quedan cargados negativamente, adquiriendo una fuerte afinidad por las células presentadoras de antígeno (HLA-DQ2 y DQ8). Estas células los presentan a los linfocitos T CD4+, resultando en la activación de células tipo Th1 y posterior liberación de Interferon- $\gamma$  y posiblemente interleuquina-21, que activan las metaloproteinasas que producen daño tisular. La producción de citoquinas Th2 lleva a la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos. La etapa descrita corresponde a la inmunidad adaptativa, la que en el individuo no celíaco, produce tolerancia al gluten.

La activación de los linfocitos T CD4+ no explica todo el daño tisular en EC, atribuyéndole un rol a la inmunidad innata; en la cual la acción de interleuquina-15 induce la expresión de NKG2D (Natural killer group 2, member D) en los linfocitos intraepiteliales y de MICA (Major histocompatibility complex class I, chain-related gene A) en los enterocitos, lo que llevará a la citotoxicidad y muerte de células epiteliales.

La relación entre ambas etapas (adaptativa e innata) aún no está totalmente aclarada.

### **Factores genéticos**

La genética de la EC es compleja, ya que están implicados en la predisposición a la enfermedad al menos 39 genes no HLA, cuyo rol está en estudio, además de los genes de histocompatibilidad mayor HLA-DQ2 y DQ8, que están presentes en sobre el 98% de los casos. La distribución de DQ2 y DQ8 es variable según las distintas publicaciones y si bien el 90% de los EC son DQ2 (+) en poblaciones europeas, en el Medio Este y Sudamérica la proporción de DQ8 (+) es algo mayor que en europeos.

Como se ha descrito, la presencia de estos HLA en las células presentadoras de antígenos es muy importante para la cascada de eventos que se desencadenarán a continuación.

Clínicamente la influencia genética en la EC está reflejada por su mayor incidencia en familiares de 1° y 2° grado que en la población general.

### **Factores ambientales**

El factor ambiental más importante es el gluten, ampliamente distribuido en un gran número de alimentos y productos alimenticios. Se ha observado que la introducción precoz de gluten, antes de los 4 meses de edad, se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de la EC en los niños susceptibles *versus* los que lo reciben después de los

7 meses. Por otra parte, la duración de la lactancia materna junto con la introducción de gluten en ese período, pueden ser factores de protección. Si bien la causa no está aclarada, algunos autores atribuyen esta protección a la microbiota (motivo de amplia investigación en enfermedades digestivas) junto a factores nutricionales e inmunes de la lactancia. Algunas sociedades científicas internacionales sugieren que los niños susceptibles (hijos de padres celíacos), tengan una lactancia lo más larga posible y que se les introduzca el gluten, durante ese período, entre los 4 y 6 meses de edad.

En niños celíacos se ha detectado mayor frecuencia de infección por Rotavirus que en los controles, su real importancia está por aclararse.

## **Manifestaciones clínicas**

La EC es reconocida como una enfermedad sistémica que puede afectar a sujetos de cualquier edad. Sus manifestaciones clínicas son muy amplias desde síntomas mínimos, otros con formas monosintomáticas hasta cuadros floridos con manifestaciones variadas y progresivas, incluyendo formas muy graves.

### ***Presentación clínica en niños***

La EC en la población infantil tiene variadas formas de presentación, dependiendo de la edad de inicio y duración de la enfermedad. Los niños menores de 2 años, presentan con mayor frecuencia diarrea, distensión abdominal y diversos grados de compromiso de la ganancia de peso y talla. En los niños mayores y adolescentes se puede observar talla baja, anemia, pubertad retardada, aftas recurrentes, hipoplasia del esmalte dental; síntomas gastrointestinales como dolor abdominal recurrente, vómitos y constipación. Además, presentan manifestaciones extraintestinales como artritis o síntomas neurológicos.

Los estudios demuestran una disminución de la prevalencia de diarrea como forma de presentación predominante, observándose un aumento de las manifestaciones llamadas atípicas de la enfermedad.

Por otra parte, existen condiciones asociadas como la diabetes tipo I, la cual generalmente precede la EC, además los niños y adolescentes con enfermedades hepáticas autoinmunes tienen una mayor prevalencia de EC.

### ***Presentación en adultos***

El espectro clínico es muy amplio, desde sólo alteraciones en el laboratorio en personas asintomáticas (anemia crónica, osteoporosis en mujeres jóvenes, etc.) hasta un cuadro de diarrea crónica severa con baja importante de peso y desnutrición. Lo mismo ocurre con la edad del diagnóstico en que la mayoría ocurre entre segunda y cuarta década de la vida, pero cerca del 20% son mayores de 50 años.

Esquemáticamente se pueden clasificar los signos y síntomas según sean digestivos o extradigestivos. Dentro de los digestivos el cuadro más florido, antes mencionado (diarrea crónica, desnutrición, signos carenciales), era antiguamente el más frecuente y actualmente es muy raro de observar. Los pacientes en la actualidad, presentan uno más de los siguientes síntomas: pirosis, náuseas, meteorismo, dolor abdominal

recurrente, diarrea intermitente de larga data, diarrea crónica (de larga data o de pocos meses de evolución), constipación (5% de nuestros casos) y baja de peso. Un número importante de casos han sido tratados por años (10 o más según distintos autores) como un síndrome de intestino irritable por la similitud del cuadro y por no presentar síntomas de alarma.

Destacamos la hipertransaminemia, presente en 20% de los celíacos (se normaliza 63 a 90% al año de dieta sin gluten). Por otra parte, 3 a 4% de los pacientes con hipertransaminemia en estudio son celíacos.

Los síntomas extradigestivos pueden o no acompañar a los anteriores y según la esfera comprometida los esquematizamos en:

Hematológicos, donde destaca la anemia por déficit de hierro o mixta y déficit de la coagulación.

Metabólicos o generales como edema, calambres, tetania, astenia, adinamia e irritabilidad.

En la esfera dermatológica destacan: queilosis, aftas recurrentes (10 a 40% de celíacos la padece), hipoplasia del esmalte, glositis, alopecia, psoriasis y dermatitis herpetiforme.

Los síntomas de área endocrinológica y reproductiva: hipo o hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, osteopenia u osteoporosis en mujeres jóvenes, anemia recurrente en embarazadas, infertilidad y abortos frecuentes.

Respecto de la esfera neurológica se han descrito múltiples patologías como neuropatía periférica, ataxia cerebelosa y miositis, entre otras. Y en la esfera psiquiátrica, alteraciones de la conducta, esquizofrenia, ansiedad y depresión. Esta última es la patología más prevalente con cifras de 17 a 57%. Un estudio nacional prospectivo demostró un 17,1% de depresión en pacientes celíacos.

Se recomienda estudiar a pacientes que padecen una serie de patologías en las que la EC es más frecuente: diabetes mellitus tipo I; síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Williams y dermatitis herpetiforme, entre otras.

## **Complicaciones y casos especiales**

### ***Crisis celíaca***

Cuadro raro de ver en la actualidad, más frecuente en niños y aparentemente debido a un factor desencadenante. Es una forma grave, caracterizada por deposiciones líquidas abundantes, deshidratación, hemorragias cutáneas y/o digestivas por hipoprotrombinemia, la cual es independiente de vitamina K, tetania, hipocalcemia, hipoalbuminemia e hipokalemia

### ***Enfermedad celíaca refractaria***

Se considera refractaria cuando el paciente, llevando la dieta libre de gluten, por más de un año no tiene mejoría clínica ni histológica. Debe ser manejada por especialista. Se clasifica en tipo 1 cuando los linfocitos intraepiteliales (LIE) son normales y tipo 2 cuando los LIE pierden marcadores CD3, CD8 o receptores T; lo que se asocia a yeunitis ulcerativa y linfoma.

### *Yeyunitis ulcerativa*

Complicación de muy mal pronóstico, que se manifiesta con ulceraciones del yeyuno e ileon, junto a malabsorción y nula respuesta a la dieta. Se le asocia junto a la EC refractaria al linfoma denominado EATL (Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma). Debe ser manejado en un centro hospitalario de alta complejidad y por equipo multidisciplinario.

### *Tumores*

Existe un gran número de estudios al respecto. Si bien los resultados son contradictorios respecto de varios tipos de tumores malignos, hay coincidencia de que los pacientes con EC tienen un riesgo mayor de sufrir un linfoma no Hodgkin (linfocito T más que linfocito B) de intestino delgado.

### *Sensibilidad no celíaca al gluten*

Patología que se ha ido conociendo en estos últimos años y que requiere de mayores estudios. Corresponde a pacientes que ante la ingesta de gluten padecen síntomas similares a la enfermedad celíaca, pero sin tener daño histológico ni repercusión serológica (antiendomiso y antitransglutaminasa). En algunos casos la sintomatología no se diferencia del síndrome de intestino irritable (principalmente meteorismo y dolor abdominal). Para efectuar el diagnóstico debe descartarse la enfermedad celíaca y efectuar prueba de ciego doble o simple, o sea retirar el gluten con lo cual deben desaparecer los síntomas y reaparecer al reintroducirlo.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de la EC se basa en estudio serológico y el estudio histológico de la mucosa duodenal.

Es fundamental que el paciente debe estar ingiriendo una dieta **con gluten**, en el momento del estudio serológico e histológico, para evitar así los falsos negativos.

### *Estudio serológico*

En la actualidad, las tres pruebas más utilizadas determinan anticuerpos IgA antiendomiso (AAE), IgA antitransglutaminasa (AAT) e IgA antigliadina deamidada (AGD). Los AAE tienen sensibilidad mayor de 90% y especificidad de 98%; los AAT sensibilidad y especificidad de 95% aproximadamente. Los AGD tienen sensibilidad entre 91 y 98% y especificidad menor de 95%.

Se sugiere solicitar dos de estos anticuerpos más IgA sérica, pues en casos de déficit, éstos no marcarán. La sensibilidad es cercana al 100% al sumar dos técnicas serológicas.

Estos 3 métodos se deben solicitar midiendo IgG en caso de pacientes con déficit de IgA.

A pesar de todas estas pruebas, existe cerca del 5% de celíacos activos en que la serología será negativa y en ellos debe practicarse endoscopia y biopsias si la clínica lo amerita.

Se ha dejado de utilizar los anticuerpos antigliadina convencionales, por baja especificidad y sensibilidad.

La serología sirve además, para evaluar el cumplimiento de la dieta, ya que se negativiza al cumplirla y se positiviza al ingerir gluten, pero con cierta latencia.

### **Estudio endoscópico e histológico**

El paciente sospechoso debe ser sometido a endoscopia y toma de 4 o más biopsias de la segunda porción de duodeno y del bulbo y en forma escalonada. La confirmación del diagnóstico se basa en el hallazgo de atrofia de la mucosa duodenal.

Ampliamente difundida es la clasificación de Marsh-Oberhuber para las biopsias duodenales:

- Marsh 0 Mucosa normal y arquitectura vellositaria conservada.
- Marsh I Mucosa normal y arquitectura vellositaria conservada.  
Aumento de linfocitos intraepiteliales.
- Marsh II Similar a la anterior, pero con aumento de profundidad de criptas y aumento de división celular en ellas.
- Marsh IIIa Atrofia parcial de vellosidades. Vellosidades acortadas y romas.  
Leve infiltración linfocítica. Criptas alargadas hiperplásticas.
- IIIb Atrofia subtotal de vellosidades. Atrofia de vellosidades, pero aún reconocibles.  
Criptas alargadas con células epiteliales inmaduras.
- IIIc Atrofia vellositaria total. Pérdida completa de vellosidades.  
Criptas severamente hiperplásticas y con infiltrado inflamatorio.
- Marsh IV Atrofia total de vellosidades. Criptas de profundidad normal, pero hipoplástica.  
Linfocitos intraepiteliales en número normal.

La interpretación de esta clasificación debe correlacionarse con la clínica.

La linfocitosis intraepitelial o Marsh I debe ser interpretado muy cuidadosamente ya que el 70% de los casos, no corresponden a EC (giardiasis, cryptosporidiosis, Crohn, alergias alimentarias, etc.) e incluso se puede deber a la presencia de *H. pylori*.

Es importante saber reconocer las alteraciones endoscópicas que puede presentar un paciente celíaco a nivel de intestino delgado, que nos harán sospechar la enfermedad en un paciente al que le han solicitado este examen por síntomas como reflujo gastroesofágico, dispepsia, estudio de anemia o baja de peso entre otros. Las lesiones de segunda porción que pueden ser únicas o combinadas son: disminución de pliegues, festoneado de ellos, surcos, nodularidad, aspecto de mosaico y vasos submucosos visibles. Según nuestra experiencia los más frecuentes son los 3 primeros (60, 59 y 46%, respectivamente). En el bulbo se pueden observar nodularidad y aumento de vasculatura. La suma de lesiones endoscópicas del bulbo y de la segunda porción tiene una alta correlación con atrofia de mucosa duodenal.

Se debe recalcar que un aspecto endoscópico normal de la mucosa duodenal no garantiza una biopsia normal y que la sola detección de estas lesiones no reemplaza a las biopsias en el diagnóstico de enfermedad celíaca.

La indicación de la cápsula endoscópica o enteroscopia, en las que se pueden

observar las mismas lesiones, se debe reservar para EC refractaria o para detectar complicaciones como la yeyunitis erosiva o neoplasias del intestino delgado.

### **Estudio genético**

La solicitud de los HLA DQ2 y DQ8 se reserva para enfermos en que existe discordancia clínica con el laboratorio, en casos de dudas diagnósticas o estudio familiar.

La interpretación es fundamental pues la negatividad de ellos indica en casi 100% que el paciente no es celíaco, en cambio la presencia de estos HLA, no asegura la presencia de EC, ya que están presentes en 25% de la población general.

### **Tratamiento**

El tratamiento consiste en consumir una dieta libre de gluten de por vida. La aplicación de esta medida debe apoyarse en la explicación de su enfermedad al paciente y a sus familiares directos. El paciente debe estar consciente de lo que significa no efectuar la dieta o mantener una dieta incompleta.

De esta manera se deben abandonar los productos derivados del trigo, cebada, centeno, además de alimentos que contengan preservantes o aditivos que puedan contener trazas de estos antígenos.

El paciente debe aprender a consultar por el contenido de los alimentos, leer la rotulación, así como interiorizarse de la lista de productos aptos para su consumo, publicados en páginas web de sus agrupaciones.

Es importante el aporte de nutricionistas y en el apoyo individual y familiar, las agrupaciones de pacientes celíacos, en nuestro país Fundación Convivir ([www.fundacionconvivir.cl](http://www.fundacionconvivir.cl)) y Coacel ([www.coacel.cl](http://www.coacel.cl)). Existen estudios que han demostrado que el mejor paciente celíaco es el apoyado fuertemente por su familia, por los grupos de pacientes y por un equipo médico comprometido.

Junto con la dieta sin gluten, en algunos casos se requiere supresión temporal de lactosa; además al paciente se le deben indicar los suplementos que correspondan según sea el caso: hierro, calcio, vitamina D, multivitamínicos. En algunos pacientes se debe suplementar la dieta con preparados como Ensure® y en los que están muy comprometidos o la respuesta a las medidas generales es escasa, se sugiere usar corticoides en dosis bajas y por breves períodos.

### **Nuevas terapias**

Existen estudios a distintos niveles (desde experimentales a fase III) que se pueden esquematizar en: a) Modificación del gluten que incluye ensayos en la transformación genética del trigo; en el uso de harina pretratada (ej.: con *Lactobacillus*) que proteoliza péptidos inmunogénicos, y ensayos clínicos con endopeptidasas que inactivan los péptidos inmunogénicos 33 y 26-mer de la gliadina; b) Terapias intraluminales con resinas que secuestran los péptidos inmunogénicos o con leche de vaca con anticuerpos anti-gluten; c) Tolerancia e inmunomodulación, que incluye la infección con helmintos intestinales hasta el uso de la vacuna Nexvax2, actualmente en estudios en fase II;

y d) Terapias inmunes con Natalizumab, Vedolizumab, Rituzimab y recombinante humano IL-10, entre otros.

Respecto del uso de probióticos, que si bien en cultivos celulares han demostrado reducción del daño epitelial por la gliadina y mejora en la permeabilidad; clínicamente existe escasa evidencia y de sólo una publicación que no muestra mayor utilidad.

## Seguimiento

Una vez diagnosticado el paciente debe controlarse con serología a los seis meses de llevar dieta sin gluten; para verificar su cumplimiento, no es necesario practicar endoscopia con biopsias, pues la mejoría de la mucosa puede demorar hasta un año, en cambio los anticuerpos son más sensibles.

Una vez el paciente está “estabilizado” (con serología negativa), se recomienda que se controle con su médico tratante al menos una vez al año.

Se debe solicitar el laboratorio básico: hemograma, perfil bioquímico, hepático, tiroides, etc, y anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa. Si el estudio serológico es negativo debe controlarse al año siguiente, si es positivo significa que existe trasgresión alimentaria voluntaria o involuntaria, la que debe estudiarse y ser corregida.

## Estudiar grupo familiar

Los familiares directos deben ser estudiados con la serología correspondiente y de ser positiva, proceder a confirmar la EC con biopsias de duodeno.

No existe consenso de cuándo estudiar a hijos de pacientes celíacos, pero se sugiere que al menos se practiquen dos estudios serológicos en su vida y el primero, después del primer año y con al menos 6 meses de consumo de dieta normal.

## Referencias

1. Fassano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2419-26.
2. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. ACG Clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-76.
3. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587-95.
4. Gujral N, Freeman H, Thomson A. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6036-59.
5. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42: 530-8.
6. Telega G, Bennet T, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 164-8.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay Szabó I, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.

8. Lundin K, Alaedini A. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastrointest Endoscopy Clin North Am* 2012;12: 723-34.
9. Wolters V, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 190-5.
10. Reilly N, Green P. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 473-8.



---

# PARASITOSIS INTESTINALES

---

*Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone*

En este capítulo revisaremos las principales parasitosis intestinales que afectan a la población de nuestro país. Se describirá su importancia clínica, los métodos de diagnóstico y su tratamiento.

## **Epidemiología**

Existe una estrecha relación entre saneamiento ambiental, condiciones socioeconómicas e infección parasitaria. En la medida que nuestro país ha ido mejorando esos parámetros, estas infecciones han disminuido drásticamente, quedando bolsones en algunas zonas rurales o con malas condiciones básicas.

Estos mismos adelantos llevan consigo cambios en la moda culinaria y mayor acceso a otros tipos de alimentos o formas de preparación (crudos o insuficientemente cocidos), lo que se ha traducido en el aumento de agentes que antes no tenían importancia clínica. Debemos estar atentos al diagnóstico de agentes poco frecuentes en Chile, ya sea por incremento de los viajes al extranjero de nuestra población así como por el aumento de turistas e inmigrantes que diariamente llegan a nuestro país.

Finalmente, debemos reconocer los agentes que afectan a pacientes con inmunodeficiencia, ya sea adquirida o por tratamiento inmunosupresor, cuyo tratamiento y prevención son fundamentales.

## **Clínica**

En forma esquemática las dividiremos en protozoosis y en helmintiasis.

### ***Protozoosis***

#### ***1. Amebiasis***

Infección del colon por *Entamoeba histolytica*, de muy baja prevalencia en nuestro medio. La forma de presentación más importante es la disentería. Muy raras son las formas extraintestinales (absceso hepático). Esta infección no es más frecuente en inmunocomprometidos y la clínica es similar a la descrita.

#### ***2. Balantidiasis***

La infección humana es infrecuente y se presenta con diarrea baja. El cerdo es el reservorio del parásito, por lo que los antecedentes epidemiológicos son fundamentales.

#### ***3. Blastocistosis***

Actualmente, se clasifica a *Blastocystis hominis* como un alga marrón. Aparentemente capaz de producir cuadros de diarrea aguda y raramente crónica. Se recomienda tratar si no existe otro agente en las deposiciones.

#### 4. *Cryptosporidiosis*

Causa diarrea aguda, inicialmente febril, por 5 a 7 días, con dolor abdominal, náuseas y vómitos. En pacientes inmunocomprometidos provoca diarrea crónica severa, en ocasiones con malabsorción y manifestaciones extraintestinales (vía biliar). Muy importante su búsqueda en pacientes con VIH/Sida y diarrea.

#### 5. *Cyclosporiasis*

*Cyclospora cayetanensis* es un protozoo similar a *Cryptosporidium*, provoca diarrea aguda especialmente en niños, pero es francamente menos prevalente. En nuestro medio debe buscarse en diarrea del viajero prolongada. Afecta a inmunocomprometidos de similar forma que la cryptosporidiosis.

#### 6. *Cystoisosporosis (Isosporosis)*

Actualmente, se denomina *Cystoisospora belli* (*Isospora* antiguamente). En inmunocompetentes causa diarrea aguda severa, acompañada de compromiso del estado general y baja de peso; en el laboratorio destaca la eosinofilia.

En inmunocomprometidos provoca diarrea crónica e incluso compromiso de vía biliar en pacientes con VIH/Sida.

#### 7. *Giardiasis*

Infección por *Giardia lamblia*, localizada en intestino delgado y produce diarrea aguda en niños y adultos. Ocasionalmente diarrea intermitente, llegando a ser la primera causa de diarrea crónica en niños. Es importante su prevalencia en jardines infantiles. No es un problema mayor en inmunocomprometidos.

#### 8. *Sarcocystosis*

Muy infrecuente. Se adquiere al ingerir carne de vacuno o de cerdo insuficientemente cocida. Los síntomas son similares a la cystoisosporosis aguda.

#### 9. *Comensales*

Es un grupo de protozoos no patógenos y se mencionan para saber reconocerlos como tal: *Entamoeba coli*, *Iodamoeba bütschlii*, *Chilomastix mesnili* y *Trichomonas hominis*.

### ***Helmintiasis***

#### 1. *Anisakiasis*

Infección producida por larvas de *Anisakis* o *Pseudoterranova* tras ingesta de pescado crudo o insuficientemente cocido. Estas larvas se pueden incrustar en la mucosa gástrica o en la pared intestinal, ocasionando dolor intenso, vómitos y puede complicarse de íleo o perforación intestinal. Más frecuente es la eliminación de la larva por la boca o con los vómitos. Esta afección ha aumentado en Chile por el mayor consumo de pescado crudo.

#### 2. *Ascariasis*

De mayor prevalencia en niños de áreas rurales del sur del país. Su cuadro clínico está determinado por la etapa de su ciclo vital: síntomas respiratorios (ciclo en pulmón) o digestivos inespecíficos.

### 3. *Difilobotriasis*

Se adquiere al consumir pescados crudos o insuficientemente cocidos de agua dulce (*D. latum* y *D. dendriticum*) o de mar (*D. pacificum*). Los síntomas son inespecíficos y anemia megaloblástica se observa en 3% de los pacientes con *D. latum*. No es infrecuente que se presenten como brotes familiares.

### 4. *Hymenolepiasis*

Afecta de preferencia a niños. Provoca síntomas digestivos inespecíficos.

### 5. *Oxiuriasis*

Es una parasitosis frecuente, especialmente en niños. Produce prurito anal, nasal o genital por vulvovaginitis. Recordar que es una parasitosis familiar y se debe manejar como tal.

### 6. *Teniasis*

Se adquiere por consumir carne insuficientemente cocida de vacuno (*Taenia saginata*) o de cerdo (*T. solium*). Más frecuentes en el adulto. Sus síntomas son inespecíficos y motivo de consulta frecuente es por eliminación de proglótidas. La cisticercosis (compromiso tisular), se produce por ingestión de huevos de *T. solium* en alimentos contaminados.

### 7. *Tricocefalosis*

Sólo produce síntomas cuando la infección es masiva, de preferencia en niños desnutridos y en inmunocomprometidos.

## Diagnóstico

Hemos simplificado en Tablas en que se mencionan la parasitosis, el método de elección en nuestro medio y las alternativas.

### *Protozoosis*

| Parasitosis       | Método elección     | Alternativa           | Situaciones especiales      | Otros                       |
|-------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Amebiasis         | PSD con fijador PAF | PSD fijador habitual  | Serología: invasión tisular | Bp. colon                   |
| Balantidiasis     | PSD                 | Bp. colon             |                             |                             |
| Blastocistosis    | PSD                 |                       |                             |                             |
| Cryptosporidiosis | Ziehl Neelsen       | Bp l. delgado o colon |                             | Monoclonales en Elisa o IFI |
| Cyclosporiasis    | Z. Neelsen          | Ex luz U violeta      |                             | Bp. intestinal              |
| Cystoisosporosis  | Z. Neelsen          | PSD                   |                             | Bp. l. delgado; flotación   |
| Giardiasis        | PSD                 | Bp. l. delgado        |                             |                             |
| Sarcocystosis     | PSD                 |                       |                             |                             |

PSD= parasitológico seriado de deposiciones. Bp: biopsia; IFI: inmunofluorescencia.

## ***Helminthiasis***

| <b>Parasitosis</b>                | <b>Método elección</b>  | <b>Alternativa</b>            | <b>Situaciones especiales</b> | <b>Otros</b>                        |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Anisakiasis<br>Pseudoterranovosis | Observación endoscópica |                               | Estudio pieza operatoria      | Estudio ejemplar eliminado por boca |
| Ascariasis                        | PSD                     | Ex directo de heces o vómitos |                               |                                     |
| Difilobotriasis                   | PSD                     |                               |                               |                                     |
| Hymenolepiasis                    | PSD                     |                               |                               |                                     |
| Oxyuriasis                        | Test Graham             |                               | Obs. directa en colonoscopia  |                                     |
| Teniasis                          | Examen proglótida       | PSD*                          |                               |                                     |
| Tricocefalosis                    | PSD                     |                               |                               |                                     |

PSD= parasitológico seriado de deposiciones. \*= sólo indica infección por Tenias, no su especie.

## **Tratamiento**

Abordaremos el tratamiento con sus alternativas más frecuentes y en caso necesario se exponen efectos colaterales.

### ***Protozoosis***

#### ***1. Amebiasis***

- a) Metronidazol: 1.500 a 2.000 mg diarios, divididos en 3 dosis por 10 días;
- b) Tinidazol: 2 gramos diarios, divididos en 2 dosis, por 3 a 5 días. Prohibir el consumo de alcohol.

#### ***2. Balantidiasis***

- a) Tetraciclina: 500 mg 4 veces por 10 días; b) Metronidazol: 500-750 mg por 3 veces, durante 5 días.

#### ***3. Blastocystosis***

- a) Metronidazol 750 mg diarios, fraccionados en 3 dosis, por 10 días. b) Trimetoprim 160/Sulfametoxazol 800 mg 2 tab. al día por 7 días. c) Nitazoxanida (no en Chile) 500 mg dos veces por 3 días.

#### ***4. Cryptosporidiosis***

Si bien en inmunocompetentes se han reportado resultados favorables con Nitazoxanida 500 mg dos veces al día por 3 días. En inmunocomprometidos este fármaco no es efectivo y actualmente no existe tratamiento farmacológico aprobado.

#### ***5. Cyclosporiasis***

- a) Trimetoprim 160/Sulfametoxazol 800 mg 2 comp. diarios por 7 a 10 días.
- b) Ciprofloxacino 500 mg dos veces al día por 7 días.

6. *Cystoisosporosis*

Fármaco de elección es Trimetoprim 160/Sulfametoxazol 800 mg 1 comp. cada 12 horas por 7 a 10 días. En inmunocomprometidos duplicar dosis y prolongar por 3 a 4 semanas, seguidos 2 tab. diarias por 15 días o más. En alergia a sulfas, Pirimetamina 75 mg diarios, en 3 dosis, durante 10 días, luego 1 tableta/día por 15 días. Ambos fármacos son potenciales tóxicos medulares, pudiendo ocasionar discrasias sanguíneas.

7. *Giardiasis*

a) Metronidazol: 250 mg 3 veces al día, por 7 días; b) Tinidazol: 2 g por una vez por 1 día; c) Furazolidona: 4 dosis de 100 mg al día por 7 a 10 días; d) Nitazoxanida 500 mg dos veces por 3 días.

8. *Sarcocystosis*

Sólo se pueden aplicar medidas sintomáticas.

### **Helmintiasis**

1. *Anisakiasis*

Extracción con pinza de biopsia en la anisakiasis gástrica y exploración quirúrgica en la ubicación intestinal

2. *Ascariasis*

a) Albendazol 400 mg por una vez; b) Mebendazol: 200 mg diarios por 3 días.

3. *Difilobrotiasis*

Praziquantel en dosis de 5 a 10 mg por kg de peso por una vez.

4. *Hymenolepiasis*

Praziquantel 25 mg/kg en dosis única.

5. *Oxuryiasis*

a) Albendazol 400 mg por una vez; b) Mebendazol 200 mg por 3 días. El tratamiento se debe extender a todo el grupo familiar, recomendando el aseo cuidadoso del hogar.

6. *Teniasis*

a) Praziquantel 10 mg/kg por 1 vez.

7. *Tricocefalosis*

a) Albendazol 400 mg por 3 días; b) Mebendazol 200 mg por 3 días.

### **Referencias**

1. Wright SG. Protozoan infections of the gastrointestinal tract. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26: 323-39.
2. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7a ed. Edit Churchill Livingstone, Elsevier, 2009.

3. Centers for Diseases Control, Atlanta, USA. Parasites and parasitic diseases. Parasitic and Health. <http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/ParaHealth.htm> (acceso 15-5-2013)
4. Drugs for parasitic infections. Handbook of antimicrobial therapy. 19<sup>th</sup> Ed. Medical Letter 2011, pags 221-77.
5. Knopp S, Steinmann P, Keiser J, Utzinger J. Nematode infections: soil-transmitted helminths and *Trichinella*. Infect Dis Clin North Am 2012; 26: 341-58.
6. Weitz JC, Weitz C, Canales M, Moya R. Infección por *Cyclospora cayetanensis*. Revisión a propósito de tres casos de diarrea del viajero. Rev Chilena Infectol 2009; 26: 549-54.
7. Kaplan J, Benson C, Holmes K, Brooks J, Pharm A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. MMWR 2009; 58: 1-198.
8. Farthing M. Treatment options for the eradication of intestinal protozoa. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3: 436-45.
9. Torres P, Jercic M, Weitz JC, Dobrew E, Mercado R. Human pseudoterranovosis, an emerging infection in Chile. J Parasitol 2007; 93: 440-3.

# SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

*Dra. Ana María Madrid Silva*

## Introducción

Los trastornos digestivos funcionales (TDF) fueron evaluados por grupo de expertos en los llamados consensos de Roma, actualmente en uso Roma III. El Consenso de Roma IV será publicado en el 2016; en el Roma I se reconoció que estos trastornos comprometen otras zonas del tubo digestivo y se desarrollaron criterios diagnósticos para 5 áreas, evaluando su frecuencia, repercusión social y económica, la influencia de factores psicosociales y las deficiencias en el manejo. El consenso Roma II puso énfasis en la presentación sintomática de los TDF y para llegar a una mejor categorización, se simplificó el diagnóstico, prestando mayor atención al síntoma predominante como diarrea, constipación o estreñimiento y alternancia de estos síntomas. Roma III concluye que estas alteraciones persisten en el tiempo, que estos síntomas pueden ser variados y afectan distintos segmentos del tubo digestivo, con coexistencia de algunas entidades, pero todos tienen hipersensibilidad visceral. Se pone énfasis en que los síntomas deben haber estado presentes por lo menos 6 meses, en especial los últimos 3 meses para determinar actividad. Se definieron más específicamente las alteraciones y se agruparon por segmentos (como ya lo había hecho Roma II). Se sugieren las siguientes categorías de TDF.

1. Esofágicas.
2. Gastro-duodenales.
3. Intestinales.
4. Síndrome de dolor abdominal.
5. Alteraciones del sistema biliar.
6. Trastornos funcionales ano-rectales.
7. Trastornos en población infantil:
  - a) Recién nacidos/infantes.
  - b) Niños/adolescentes.

Estos criterios corresponden a un sistema de clasificación categórica que tiene limitaciones para la atención clínica. No incluyen aspectos de gravedad, coexistencia de patología psiquiátrica, etc. El Consenso Roma IV le atribuye un perfil multidimensional a la enfermedad, donde se mantienen los criterios tradicionales de Roma, a los síntomas se pueden incluir criterios fisiológicos. Evalúa hasta qué punto los síntomas interfieren en la calidad de vida (trabajo, escuela, actividades sociales, concentración y rendimiento), hace una evaluación global de la percepción de la enfermedad, para clasificarla en: leve, moderada, grave.

Agrega modificadores psicosociales y comorbilidades, que influyen en la experiencia de la enfermedad de los pacientes, que pueden afectar las decisiones de tratamiento (por ej.: el abuso sexual). Agrega modificadores fisiológicos y biomarcadores de relevancia clínica, que mejoran la comprensión del diagnóstico (por ej.: la motilidad, bioquímicos) y que tienen implicaciones en el tratamiento (por ej.: grado de incontinencia fecal).

El síndrome de intestino irritable (SII) se encuentra formando parte del grupo de trastornos funcionales intestinales. Se caracteriza por dolor o malestar abdominal crónico, episódico y recurrente, que se alivia con la defecación, acompañado de distensión abdominal y caracterizado por estar asociado a un cambio en la frecuencia y/o en la consistencia de las deposiciones.

Este síndrome es uno de los cuadros clínicos más frecuentes en el mundo y constituye la causa más frecuente de consultas ambulatorias. En encuesta reciente en población de Santiago, se obtuvo una prevalencia de 28,6% y en USA, se ha reportado hasta en 20% de la población. Según el Consenso Latinoamericano, esta cifra es entre 10 y 25%. Los datos americanos sugieren que el subtipo más prevalente es el mixto y con diarrea. Según nuestra experiencia, en Chile el subtipo más frecuente es el asociado a constipación, siendo 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres.

Estos pacientes tienen una peor calidad de vida que la población general, un alto ausentismo laboral y baja productividad. Consumen muchos recursos médicos, tratando de encontrar alivio a sus molestias, consultan en múltiples lugares y en busca de organicidad; por sus síntomas se realizan múltiples exámenes de distinta complejidad.

El SII se define, según los criterios de Roma III, como un cuadro clínico caracterizado por dolor o molestia abdominal recurrente, al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses, síntomas por lo menos 6 meses antes del diagnóstico y que se acompaña por lo menos de 2 de las siguientes características:

- Alivio con la defecación.
- Alteraciones de la frecuencia de las deposiciones.
- Variaciones de la forma o cambio en la consistencia de las deposiciones.

Cuando la mayoría de los siguientes síntomas están presentes, el diagnóstico es más confiable (no son esenciales): Frecuencia anormal de las deposiciones (> 3/ día o < 3/semana), forma anormal de éstas (duras o líquidas), pasaje anormal de las deposiciones (esfuerzo, urgencia o sensación de evacuación incompleta), mucosidad y/o hinchazón o sensación de distensión abdominal.

Según la consistencia de las deposiciones se clasifican en 4 subtipos:

- a) *SII predominio diarrea (SII-D)*: Presencia de deposiciones blandas o líquidas más del 25% del tiempo y menos del 25% presencia de deposiciones duras.
- b) *SII predominio constipación (SII-C)*: Deposiciones duras más del 25% del tiempo y menos de 25% deposiciones líquidas o blandas.
- c) *SII mixto*: Más del 25% deposiciones blandas o líquidas y más del 25% duras.
- d) *SII indeterminado*: Deposiciones blandas o líquidas menos del 25% del tiempo y menos del 25% duras.

Es importante recordar que los pacientes frecuentemente pueden pasar de un subtipo a otro.

En la mayoría de los casos de SII, no se requiere ninguna prueba o examen adicional para su diagnóstico.

En los casos sencillos de SII, y especialmente en los individuos más jóvenes, se recomienda hacer un esfuerzo por realizar un mínimo de exámenes. En la práctica clínica es necesario prestar atención a ciertos signos llamados de alarma:

**Signos de alarma para el diagnóstico de SII**

| Antecedentes  | Examen físico   | Laboratorio  |
|---|---|--|
| Baja de peso no deseada<br>Inicio de síntomas > 50 años<br>Historia familiar de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<br>Sangrado rectal<br>Dolor abdominal nocturno | Anemia<br>Masa palpable. Adenopatías<br>Hepato-esplenomegalia | Sangre oculta en las deposiciones<br>Recuento elevado de leucocitos<br>Anormalidades bioquímicas o de hormonas tiroideas |

**Fisiopatología**

El origen de los síntomas es multifactorial, actualmente se sabe que existe una desorganización del eje cerebro-intestino que incluye función anormal del sistema nervioso, alteraciones en la motilidad gastrointestinal, procesamiento distorsionado de las señales periféricas de la sensibilidad visceral y ligadas a factores genéticos, infecciosos, psicosociales e inmunológicos.

**Hipersensibilidad visceral**

Alrededor del 60% de los pacientes con SII presentan un defecto neuronal, periférico o central, que crea un aumento de la percepción de los estímulos, ya sea hiperalgesia (respuesta exagerada al dolor, ej.: dolor a la distensión) o alodinia (percepción de un estímulo normal a un nivel que no es percibido por un sujeto normal).

**Motilidad intestinal anormal**

Los trastornos de motilidad han sido considerados por mucho tiempo como uno de los principales factores en la fisiopatología del SII, están presentes en 50% de los casos, con una respuesta motora anormal ante estresores psicológicos o fisiológicos, mediado por acetilcolina, serotonina, ATP, motilina, óxido nítrico, somatostatina, sustancia P y VIP. Estos no siempre se asocian con síntomas. No existe un patrón de motilidad característico en estos pacientes.

**Inflamación**

Existen múltiples evidencias que un tercio de los pacientes que sufren una infección intestinal aguda, desarrollan síntomas tipo SII; por otra parte, los pacientes con SII post cuadro infeccioso entérico intensifican sus síntomas. Se ha demostrado la persistencia de aumento de células mucosas enteroendocrinas, linfocitos, mastocitos y mayor permeabilidad intestinal. Biopsias transmurales muestran signos de inflamación y degeneración neuronal en el plexo mientérico.

**Factores psicosociales**

En el SII, el estrés puede exacerbar los síntomas pero no lo causan. Los factores psicosociales se encuentran con más frecuencia entre las poblaciones de atención terciaria: duelos, maltrato, abuso, etc.

### ***Factores genéticos***

El 58% de los trastornos funcionales del intestino puede atribuirse a influencia genética. Se observa que 20% de los adultos con SII, tienen un pariente en primer grado con síntomas de SII.

### ***Alteración de la flora bacteriana intestinal (sobrecrecimiento bacteriano intestinal o SBI)***

Recientemente se ha atribuido un rol patogénico al aumento de la flora bacteriana del intestino delgado en los síntomas de pacientes con SII. Existen estudios controversiales que demuestran presencia de SBI variables (0-80%), dependiendo del método y criterios diagnósticos. Tratado el SBI, los pacientes pueden mejorar significativamente sus síntomas.

### ***La importancia del Sistema Nervioso Entérico (SNE)***

El SNE regula la función gastrointestinal, comunicándose regularmente con el sistema nervioso central (SNC), agrupado en los plexos mientérico y submucosos, responsable del control de la motilidad gastrointestinal y encargado del control de la absorción, secreción y flujo sanguíneo de la mucosa respectivamente. El intestino cuenta con un sistema de marcapaso no neuronal constituido por las células de Cajal, que tiene una función de intermediario entre el sistema de control miogénico y el SNE. La actividad eléctrica se conduce por activación de mediadores neuroquímicos excitatorios (acetilcolina, sustancia P) o inhibitorios (óxido nítrico, somatostatina, VIP).

### ***Rol de la serotonina***

Para un control normal, el SNE y el SNC necesitan conocer permanentemente las condiciones intraluminales del intestino, lo que se logra mediante células transductoras, entre ellas las enterocromatofines, que sintetizan y almacenan el 95% de la serotonina (5-HT) corporal; éstas la liberan en respuesta a cambios en la presión y composición química intraluminal (distensión, aminoácidos, glucosa). La 5-HT se libera a la circulación general y activa neuronas aferentes primarias intrínsecas que aumentan los reflejos peristálticos y secretores a través del receptor 5-HT<sub>4</sub>, o activan nervios sensoriales extrínsecos a través del receptor 5-HT<sub>3</sub>. Una vez liberada debe ser inactivada, por medio de la captación de 5-HT, utilizando una proteína transportadora de serotonina (SERT). En sujetos con SII-C, concentraciones plasmáticas postprandiales de 5-HT están reducidas y elevadas en SII-D, las que a su vez son mayores en sujetos sintomáticos.

Distintas encuestas muestran que 9-22% de la población dice tener síntomas de SII, pero sólo el 9-33% de esa población consulta por este motivo; el 12% de las consultas a nivel de un médico general son por esta causa, por lo cual el conocimiento de sus criterios diagnósticos y de sus opciones terapéuticas son de suma importancia.

### **Cuadro clínico y diagnóstico**

Los síntomas de los pacientes con SII pueden variar entre uno y otro paciente, el clínico debe sospechar el diagnóstico frente a un sujeto que presenta dolor ab-

dominal recurrente, asociado a alteraciones del tránsito intestinal. Otros síntomas frecuentemente observados son: flatulencia, hinchazón, alternancia entre constipación y diarrea, sensación de evacuación incompleta, exceso de gas y reflejo gastrocólico. Evaluar la intensidad de los síntomas es muy importante a la hora de indicar una terapia.

La caracterización de un determinado subtipo puede ser útil para guiar el estudio y la terapia, dado que los diferentes subgrupos responden en forma diferente a diversas opciones terapéuticas. Es importante recalcar que el patrón de síntomas de un paciente puede variar a lo largo del tiempo.

El examen físico en general es normal, a veces presentan sensibilidad abdominal a la palpación. La presencia de signos de alarma hace necesario un estudio exhaustivo en estos pacientes. No existe un test diagnóstico específico para el estudio de estos casos, los estudios son útiles para descartar otras patologías y deben ser utilizados con discreción dependiendo de la edad, historia, patrón sintomático y presencia de signos de alarma.

### Test diagnósticos útiles para el estudio

| Exámenes de sangre  | Exámenes de deposiciones  | Estudios endoscópicos      | Estudios de imágenes  | Test de H2 en aire espirado   |
|---|---|----------------------------|---|-------------------------------|
| Hemograma y VHS, Perfil bioquímico, Pruebas tiroideas, pancreáticas y hepáticas<br>Anticuerpos anti-endomisio y anti-transglutaminasa | Hemorragias ocultas<br>Parasitológico<br>Toxina de <i>Clostridium difficile</i> | > 50 años:<br>colonoscopia | Ecotomografía abdominal<br>Rx simple de abdomen<br>TAC solo útil con síntomas de alarma | Con lactosa y/o con lactulosa |

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en SII es bastante amplio y depende del subtipo de SII:

| SII-C   | SII-D   | Dolor predominante  |
|---|---|---|
| Estenosis secundaria a EII, cáncer de colon, inercia colónica, disfunción del piso pélvico, isquemia intestinal, Parkinson, esclerosis múltiple, hipotiroidismo<br>Fármacos: opiáceos, colestiramina, bloqueadores de los canales de calcio, anticolinérgicos | EII, colitis microscópica<br>Enfermedad celíaca<br>Giardiasis, amebiasis,<br><i>C. difficile</i> , SBI, intolerancia a lactosa, tumores neuroendocrinos gastrointestinales, enteropatía por VIH | Enfermedad de Crohn, porfiria, isquemia, pancreatitis crónica, linfoma del tracto gastrointestinal, endometriosis |

## Tratamiento

No existe una terapia específica, tratándose de una patología multifactorial, no se ha encontrado un fármaco único que pueda englobar esta fisiopatología. El tratamiento está orientado a la mejoría de los síntomas, de esa forma existen terapias farmacológicas y no farmacológicas y las formas de establecer las estrategias de tratamiento va a depender de la gravedad de los síntomas, del subtipo y la patología concomitante. Así, en pacientes con síntomas leves lo primero es la educación del paciente, explicarle que se trata de una patología benigna, enseñarle a identificar factores gatillantes y promover estilos de vida sana; en casos con síntomas moderados debemos agregar tratamiento farmacológico y psicológico. Sólo en los casos severos debemos hacer un enfoque multidisciplinario y derivar al paciente a un centro de tratamiento del dolor.

### Dieta

No se ha demostrado una dieta que reduzca los síntomas, por tanto considerar modificaciones dietéticas individuales de alimentos que se han demostrado gatillantes, como lácteos, hidratos de carbono (fructosa y algunos endulzantes artificiales como el sorbitol).

En pacientes con distensión abdominal importante, es útil disminuir la ingesta de bebidas gaseosas carbonatadas, grasas, leguminosas, brócoli, coliflor, goma de mascar. En los pacientes con constipación, disminuir la ingesta de chocolate y carnes rojas, y aumentar el consumo de fibra, útil para aliviar la constipación, pero no para aliviar el dolor.

Recordar que pueden existir algunas alergias alimentarias y sensibilidad al gluten.

### Fármacos

La elección de un fármaco depende de los síntomas del paciente.

a) *Antiespasmódicos*: Son considerados de primera línea cuando el dolor es el síntoma predominante. Existe una diversa disponibilidad de éstos en diferentes países y varios de ellos no han sido aprobados para su uso por la US Food and Drug Administration (FDA). En Chile, se encuentran disponibles para uso: trimebutino maleato, mebeverina, bromuro de pinaverio y el bromuro de otilonio, los que si bien son útiles, no logran una mejoría global de los síntomas. El que ha demostrado algún beneficio en el dolor es el bromuro de otilonio.

b) *Laxantes*: Uso sólo en pacientes con severa constipación, en los que la dieta no se mostró útil. Se recomiendan laxantes osmóticos e hiperosmóticos, como citrato de magnesio o fosfato de sodio, polietilenglicol que son útiles, seguros y efectivos sólo cuando se usan en forma justificada y no a largo plazo. No usar catárticos como *Senna*, cáscara sagrada y fenoltaleína.

El lubiprostone (ver capítulo de Constipación), se puede utilizar en el tratamiento de la constipación ya que disminuye el esfuerzo defecatorio y la distensión abdominal.

c) *Antidiarreicos*: En pacientes con SII-D es útil el uso de loperamida, administrada en forma reglada o según necesidad, dependiendo de la severidad y la frecuencia de los síntomas.

d) *Agonistas y antagonistas de los receptores de serotonina*: Fármacos que han presentado efectos adversos por lo que fueron retirados del mercado norteamericano. Tegaserod, agonista de los receptores 5-HT<sub>4</sub> útil en SII-C, capaz de aliviar el dolor o disconfort abdominal, la distensión y la constipación en estos pacientes. Alosetron: antagonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, causa disminución del dolor, urgencia defecatoria y número de deposiciones en mujeres con SII-D.

e) *Antidepresivos*: Considerados en SII cuando el dolor es el síntoma predominante. Se requieren dosis pequeñas, inferiores a las utilizadas en depresión. Los más utilizados son los tricíclicos (amitriptilina, desipramina) que también ayudan a disminuir la diarrea. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no están bien estudiados y algunos autores sugieren beneficios en pacientes con alteraciones psicológicas. Útiles en personas mayores o con constipación dado que no poseen efectos anticolinérgicos (sertralina, citalopran y duloxetina son los que poseen una mejor evidencia de eficacia).

e) *Antibióticos*: En la actualidad su uso para el tratamiento del SBI es un tópico controversial. La Rifaximina es un antibiótico no-absorbible que ha demostrado ser más eficaz que el placebo para una mejoría global del SII y para la hinchazón o distensión abdominal por un período de 10 días.

f) *Probióticos*: Tienen un rol aun no claramente establecido, pero no todos son iguales, y por lo que debe considerarse ésto al momento de recetarlos. *Bifidobacterium lactis DN-173 010*, la combinación probiótico *VSL#3*, multiflora y *Bifidobacterium infantis 35.624* muestran eficacia para hinchazón, distensión y flatulencia.

Por último, la terapia cognitiva-conductual, la psicoterapia y la hipnoterapia pueden ayudar a pacientes seleccionados, de alto costo, largos, consumidores de tiempo y recursos, muchas veces no al alcance de todos los pacientes.

## Referencias

1. Drossman D, Corazziari E, Talley N, Thompson W, Whitehead W and the Rome III multinational working team. Rome III. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment: A multinational Consensus. Degnon Associates, Malean, Virginia USA, 3<sup>a</sup> ed. 2006; págs 352-96.
2. Madrid A, Olguín F, Larrain S, et al. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población chilena: estudio preliminar. Gastroenterol latinoam 2005; 16: 392.
3. Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H, et al. Un consenso latinoamericano sobre el síndrome del intestino irritable. Gastroenterol Hepatol 2004; 27: 325-43.
4. American Gastroenterological Association medical position statement: irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 123: 2105-7.
5. Laine C, Goldmann D. In the clinic: Irritable bowel syndrome. Ann Intern Med 2007; ITC 1-16.
6. Quarero A, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD003460.

7. Longstreth G, Thompson W, Chey W, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91.
8. Riordan S, Kim R. Bacterial overgrowth as a cause of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 669-73.
9. Ghoshal C, Ranjan P. Post-infectious irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (Suppl 3): 94-101.
10. Halpin S, Ford A. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1474-82.

# DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

Dr. Sergio Carvajal Cabrera

## Introducción

La aparición de diarrea asociada a la administración de antibióticos se presenta entre 5 y 25% de los pacientes. En este contexto, existen dos entidades. Una de ellas es la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, que constituye el 20 a 30% de los casos, pero que por su evolución y consecuencias es la que tiene mayor trascendencia clínica. Esta será el tema de este capítulo.

El segundo tipo es la diarrea simple asociada a antibióticos, que se produce mediante mecanismos tales como: alteraciones inducidas en el metabolismo luminal de carbohidratos y sales biliares como efecto de la alteración de la población bacteriana intestinal, efectos tóxicos y/o alérgicos sobre la mucosa intestinal, acciones farmacológicas sobre la motilidad del tubo digestivo y origen infeccioso, en el que se ha involucrado a microorganismos como *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, especies de *Candida* y de *Salmonella*. La mayoría de las veces este tipo de diarrea es leve a moderada, se presenta durante el curso de la terapia antibiótica, se asocia a la dosis empleada del respectivo fármaco, es de curso benigno y cede al discontinuar el medicamento.

## Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD)

### Definición

Es la diarrea producida por las toxinas del *Clostridium difficile*, que es un bacilo gram positivo anaerobio estricto, formador de esporas. La mayor parte de las veces está asociada al uso previo de antibióticos.

### Epidemiología

La DACD es fundamentalmente una infección nosocomial y constituye la primera causa de diarrea que se presenta en un paciente hospitalizado. Su incidencia varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados; con una letalidad de 1 a 5%. Es inhabitual en pacientes ambulatorios, aunque su incidencia en este escenario ha ido en aumento.

Se ha detectado la presencia de *C. difficile* en más de 25% de los pacientes adultos internados en un hospital general. Sólo un tercio desarrolla diarrea y los otros son portadores asintomáticos. Todos ellos forman el reservorio del agente infeccioso. Esta bacteria sobrevive en el ambiente hospitalario mediante sus esporas, las que pueden ser transmitidas fácilmente mediante el contacto del paciente infectado con el personal de salud, el que las transporta hacia superficies no contaminadas y hacia otros pacientes. Se ha demostrado la presencia de esporas viables durante meses en baños, pisos, teléfonos, estetoscopios, etc.

En la última década se han reportado numerosos brotes epidémicos nosocomiales de DACD, especialmente en Norteamérica, con tasas de morbimortalidad hasta tres

veces más altas. Estos brotes se han asociado a una cepa de *C. difficile* hipervirulenta, conocida como NAP1/BI/027, cepa recientemente encontrada en nuestro país.

El uso de antibióticos es el principal factor de riesgo para desarrollar DACD. Los fármacos más comúnmente asociados son amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas, clindamicina y las fluoroquinolonas. Sin embargo, cualquier antibiótico es capaz de llevar a la aparición de DACD. Otros factores de riesgo identificados son: edad mayor de 65 años, hospitalización prolongada, existencia de comorbilidades (ej. nefropatías crónicas), inmunodepresión, neoplasias, nutrición por sonda, presencia de una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). El uso de inhibidores de la bomba de protones, que disminuyen la acidez gástrica, ha sido asociado epidemiológicamente a la DACD.

### **Etiopatogenia**

La secuencia patogénica se inicia con una alteración de la flora bacteriana intestinal, inducida por los antibióticos. Esto permite la colonización, germinación y proliferación de *C. difficile*, si la persona ha estado expuesta a la ingestión de este agente. Luego, la bacteria libera toxinas, que son las que producen el daño tisular.

Las cepas patógenas de *C. difficile*, que son la mayoría, son aquellas productoras de toxinas. Estas toxinas son dos, denominadas A y B; ambas ingresan al citoplasma de las células epiteliales del colon, donde producen una glicosilación de las proteínas Rho, que causa la disgregación de los filamentos de actina del citoesqueleto y una redistribución de las proteínas de las uniones estrechas intercelulares, con los consiguientes efectos citotóxicos y de alteración de la barrera epitelial. Las toxinas también provocan la liberación de múltiples citoquinas proinflamatorias, lo que provoca mayor inflamación y daño del tejido. Estos fenómenos de muerte de células epiteliales, degradación del tejido conectivo, existencia de mucus y gran presencia de células inflamatorias, llevan a la aparición de pseudomembranas, lo cual es un hallazgo casi patognomónico de esta enfermedad.

La cepa NAP1/BI/027, que es hipervirulenta, es capaz de producir mayor cantidad de toxinas. Otro factor de virulencia de *C. difficile* es la toxina binaria, la cual tendría un rol más bien auxiliar en la patogenia de la enfermedad.

### **Clínica**

La DACD presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que va desde una diarrea leve de curso benigno hasta una colitis intensa con desarrollo de megacolon tóxico y complicaciones intraabdominales y sistémicas que pueden llevar a la muerte del paciente.

Usualmente la diarrea aparece dentro de la primera o segunda semana desde el inicio de la antibioterapia y continúa después de su suspensión. En un tercio de los casos, la diarrea se inicia después de que ha concluido la terapia antibiótica y, a veces, alejado de ella hasta por un par de meses. Las deposiciones son abundantes, acuosas o mucosas, pueden contener sangre y se acompañan de dolor abdominal, fiebre y compromiso del estado general. En casos más prolongados o intensos puede aparecer deshidratación, depleción de electrolitos e hipoproteinemia (por colonopatía perdedora

de proteínas). Unos pocos casos evolucionan en forma fulminante, con pancolitis, hemorragia o megacolon tóxico, con todas sus consecuencias. En algunos pacientes, la colitis está confinada al colon derecho y se pueden presentar con abdomen agudo, dolor de rebote en la zona y sin diarrea.

El compromiso colónico es de grado variable. En la mayoría de los casos existe una colitis de aspecto inespecífico. Menos frecuente es la colitis pseudomembranosa, que, sin embargo, es muy específica de esta etiología, en la cual la mucosa se presenta enrojecida y con la presencia de placas elevadas amarillentas de 3 a 9 mm, que pueden unirse. Habitualmente existe afección rectosigmoidea, pero hasta un tercio de los pacientes presentan la lesión sólo en el colon derecho.

De acuerdo a la gravedad, la DACD se clasifica en: a) cuadro leve a moderado, en el que no existe compromiso sistémico o es leve; b) cuadro grave, definido por leucocitosis mayor o igual a  $15.000/\text{mm}^3$  o aumento de la creatinemia a un nivel de 1,5 veces su nivel premórbido; c) cuadro grave complicado, si existe hipotensión, shock, hiperlactacidemia, íleo o megacolon.

### **Diagnóstico**

Se debe plantear en personas en tratamientos antibióticos actuales o recientes, aunque también puede aparecer este cuadro en condiciones tales como la terapia con antineoplásicos. Debe sospecharse en todo paciente hospitalizado que inicie un cuadro diarreico.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, los exámenes de laboratorio y, a veces, en la endoscopia del colon. En los exámenes generales se puede encontrar anemia, leucocitosis, aumento de la creatinemia, elevación de la velocidad de sedimentación y proteína C reactiva. Los leucocitos fecales pueden o no estar presentes.

Los exámenes específicos para el diagnóstico se efectúan en muestras de deposiciones y existe una amplia variedad de ellos: a) El cultivo de *C. difficile* es difícil y con poco valor predictivo, ya que existen portadores asintomáticos y también, cepas no toxigénicas; b) Tradicionalmente el “gold standard” ha sido el ensayo de citotoxicidad de filtrado de deposiciones en cultivos celulares, con evaluación de la neutralización de toxina, el que posee alta especificidad. Sin embargo, su costo es elevado, es un método lento y su sensibilidad no es óptima; c) Una de las técnicas más utilizadas es la detección de toxinas mediante técnica de inmunoensayo enzimático, lo cual es más barato y rápido. Existen ensayos que detectan sólo la toxina A y otros que son capaces de detectar ambas toxinas, siendo mejor esta segunda opción. Su especificidad es muy alta, pero la sensibilidad es un problema, ya que se reporta cifras entre 31 y 99%. Es por ello que está siendo reemplazada por otras técnicas más sensibles; d) Los ensayos moleculares que detectan los genes de *C. difficile* que codifican las toxinas, entre ellos la reacción de polimerasa en cadena (PCR) y el Lamp (“Loop-mediated isothermal amplification”), han comenzado a imponerse como una excelente alternativa, ya que su costo no es tan elevado, son rápidos y su sensibilidad es superior al 95%; sin embargo, pueden existir falsos positivos si hay contaminación; e) El inmunoensayo para detectar Glutamato deshidrogenasa, presente en *C. difficile*, podría ser útil dentro de un algoritmo diagnóstico para disminuir costos, pues si bien su sensibilidad es buena, requiere de un test confirmatorio de toxinas.

Hoy en día no se recomienda repetir un mismo examen en una segunda muestra de deposiciones, ya que la mejoría en la sensibilidad diagnóstica es marginal y además, aumenta el costo. Es importante recalcar que sólo se debe buscar *C. difficile* o sus toxinas en pacientes sintomáticos.

La búsqueda de colitis pseudomembranosa, mediante rectosigmoidoscopia flexible, es menos utilizada. Se debe recordar que el compromiso puede ser sólo del colon derecho, por lo que podría ser necesario una colonoscopia larga. Se sugiere efectuar exploración endoscópica si no hay disponibilidad de los exámenes en deposiciones, cuando hay íleo (ausencia de deposiciones) o cuando se pretende descartar otro diagnóstico. Es necesario tener presente que la colonoscopia está contraindicada en el megacolon tóxico.

Otro estudio de utilidad es la tomografía axial, la que puede demostrar engrosamiento de la pared colónica. Es más valiosa en casos graves y en aquellos con compromiso predominante del colon derecho.

### **Tratamiento**

Debe incluir la suspensión o cambio del antibiótico asociado, dependiendo de la situación clínica del paciente. Si no es recomendable suspender la terapia antibiótica, en lo posible se debe optar por alguno menos asociado al desarrollo de DACD. Además, se emplean medidas dietéticas, de apoyo general e hidratación, en concordancia con la gravedad del cuadro clínico. En los casos más leves se ha descrito que puede no ser necesario el tratamiento antibiótico específico.

Un punto importante a considerar es que la recurrencia, es decir, la reaparición de diarrea después de un tratamiento exitoso y con demostración de que la causa es el *C. difficile*, es un problema clínico, pues se presenta en alrededor de 20% de los casos después de un primer episodio de DACD. Además, esta probabilidad aumenta si se producen nuevas recurrencias, por ejemplo es 60% si han existido dos o más recurrencias.

#### *1. Tratamiento de un primer episodio*

- a) En el caso de DACD leve a moderada, el tratamiento específico es metronidazol 500 mg cada 8 horas por 10 a 14 días, por vía oral.
- b) En cuadros graves no complicados, se recomienda utilizar vancomicina, por vía oral, en dosis de 125 mg cada 6 horas por 10 a 14 días.
- c) En los casos graves complicados se utiliza vancomicina 500 mg cada 6 horas, vía oral o por sonda nasogástrica, más metronidazol 500 mg cada 8 horas por vía intravenosa. Si existe íleo se debe considerar el uso de vancomicina intracolónica, 500 mg cada 6 horas, diluida en 100 cc de solución salina. Además, se requiere la evaluación conjunta con el equipo de cirugía, pues se puede requerir una colectomía de urgencia si no hay respuesta favorable o aparecen complicaciones abdominales.

#### *2. Tratamiento de la recurrencia*

- a) Ante una primera recurrencia, el tratamiento específico es el mismo indicado para tratar un primer episodio.

- b) En el caso de una segunda recurrencia, se recomienda usar vancomicina por un período prolongado y en dosis decrecientes. Un esquema usado es 125 mg cada 6 horas por 14 días, luego 125 mg cada 12 horas por 7 días, seguido de 125 mg al día por 7 días y luego 125 mg cada 2 a 3 días por 2 a 8 semanas.

### 3. Otros tratamientos

Existen otras alternativas de terapia que han sido utilizadas en los casos de DACD recurrente, pero los estudios han sido con un número pequeño de pacientes y pocos de ellos han sido controlados. Se puede mencionar: a) Rifaximina, antibiótico no absorbible, que ha disminuido la recurrencia al ser usado en dosis de 400 mg cada 12 horas, después de terapia con vancomicina por 14 días; b) Fidaxomicina, antibiótico macrocíclico de mínima absorción oral, efectivo contra *Clostridium*, pero con muy poco efecto respecto de la flora colónica, por lo que disminuye la recurrencia; ya ha sido aprobado en USA para esta indicación; c) Trasplante de microbiota fecal, consistente en obtener heces de donantes sanos, procesarlas y luego efectuar su administración en el paciente por sonda nasoduodenal, colonoscopia o enema. Los resultados son muy buenos, con más de 80% de éxito, incluyendo un estudio randomizado muy reciente; d) Probióticos. En el contexto de la DACD recurrente, se ha reportado que el uso de *S. boulardii* por cuatro semanas redujo la recurrencia, pero esto no ha sido reproducido en estudios ulteriores. La mayor parte de las guías no recomiendan el uso de probióticos con esta indicación; e) Otras: se ha utilizado nitazoxanida, gammaglobulina humana policlonal, anticuerpos monoclonales antitoxinas del *C. difficile*, colestiramina, tolevamer, etc. La colestiramina se ha indicado porque captura las toxinas, pero también a la vancomicina, por lo que su uso concomitante no es apropiado.

### Prevención

Las medidas efectivas son: políticas de uso racional de los antibióticos, enfatizar en el personal de salud el lavado de manos entre la atención de pacientes, aislamiento de los pacientes infectados, uso de guantes y delantal al estar en contacto con los pacientes infectados, desinfección prolija de los objetos contaminados (con soluciones cloradas) y educación del personal de salud. Respecto al uso de probióticos (en concomitancia con la terapia antibiótica) como medida de prevención de la DACD, hay algunos resultados positivos, pero la mayor parte de los estudios tienen problemas metodológicos o no han podido ser reproducidos. En la actualidad, se considera que no hay suficiente evidencia que permita recomendar el uso de probióticos en forma rutinaria para prevenir la DACD. En otro sentido, existe evidencia que el uso de probióticos disminuye la probabilidad de desarrollar diarrea simple asociada a antibióticos.

### Referencias

1. Aslam S, Musher D. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35: 315-35.
2. Cohen S, Gerding D, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for healthcare epidemiology of America

- (SHEA) and the Infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431-55.
3. Hernández C, Naour S, Álvarez M, Paredes D. Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: una visión actualizada. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 434-45.
  4. McCollum D, Rodríguez J. Detection, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 581-92.
  5. Kelly C, Lamont J. Antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous enterocolitis, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. En Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management*. Feldman M, Friedman L, Brandt L editors. 9° ed. Elsevier 2010. pág. 1889-1903.
  6. Cheng A, Ferguson J, Richards M, et al. Australasian society for infectious diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *MJA* 2011; 194: 353-58.
  7. DuPont H. The search for effective treatment of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 354: 473-5.
  8. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15.
  9. Ciorba M. A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 960-8.
  10. Mattila A, Arkkila P, Mattila P, et al. Rifaximin in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 122-8.

---

# CONSTIPACIÓN

---

*Dr. Samuel Sabah Telias*

La constipación es un síntoma, no una enfermedad ni un signo y la no comprensión de ello puede llevar a una serie de problemas para el paciente y su médico (estudio y enfoque terapéutico). Como síntoma, puede ser indicativo de numerosas enfermedades y el diagnóstico diferencial abarca un amplio espectro de patologías.

El término constipación tiene diferentes significados para los pacientes, según lo que consideren como un patrón defecatorio “normal”. Puede implicar que las deposiciones son demasiado pequeñas, duras, difíciles de expulsar, infrecuentes o que existe una sensación de evacuación incompleta después de la defecación.

Debido a lo anterior, y con el fin de unificar criterios, se han realizado reuniones de consenso (Roma III, 2006) en que se definió constipación como:

Aquel paciente que no utiliza laxantes y refiere 2 o más de los siguientes síntomas que hayan aparecido al menos 6 meses antes (no necesariamente consecutivos) y estar actualmente activos durante 3 meses.

1. Evacuaciones con gran esfuerzo, presentes en más de 25% de los movimientos intestinales.
2. Deposiciones duras o caprinas en más de 25% de los movimientos intestinales.
3. Sensación de evacuación incompleta en más de 25% de los movimientos intestinales.
4. Necesidad de manipulación digital para facilitar la evacuación en más de 25% de los movimientos intestinales.
5. Frecuencia de defecación menor de 3 veces por semana.

Según las últimas publicaciones, la tendencia los próximos años en la definición de constipación, será además, identificar los trastornos defecatorios.

Estudios epidemiológicos revelan que entre 12 y 30% de la población presenta o ha presentado episodios de constipación, debiendo consultar a un médico (cifras que varían según población estudiada). Una revisión sistemática y meta-análisis reciente, reporta una prevalencia en Sudamérica de 18%.

La constipación aumenta después de los 65 años, observándose con mayor frecuencia en mujeres, raza negra, individuos sedentarios, obesos y una dieta pobre en fibra e ingesta de líquidos. Algunos estudios también señalan mayor prevalencia en poblaciones con bajo nivel socioeconómico, residencia rural y climas fríos.

La diferencia por género entre hombres y mujeres (1,01 a 3,77) se equipara en los mayores de 70 años, sin aclararse el mecanismo de esta situación, sugiriendo un rol de las hormonas sexuales femeninas.

Diversos estudios han encontrado que la constipación es un problema importante para el paciente respecto a su calidad de vida. Dado lo anterior, es conveniente que los médicos generales y especialistas, manejen adecuadamente esta patología.

Según la etiopatogenia se puede clasificar como:

- a) Primaria (Funcional o idiopática).
- b) Secundaria.

Cuando nos enfrentamos a un paciente constipado, debemos considerar las diversas causas y mecanismos que pueden conducir a esta patología (Tabla 1).

### Constipación funcional (subtipos)

Con el fin del enfoque terapéutico, luego de descartar causas secundarias, estudiando la motilidad colónica y disfunción anorrectal, se han reconocido 4 subtipos:

#### A) *Tránsito lento*

Se refiere a la constipación funcional con tránsito intestinal lento, manifestándose por un retardo en el paso de la materia fecal por el colon. La “principal” queja del paciente en estos casos es la *defecación infrecuente*.

Se asociaría a una alteración del plexo mientérico, con disminución de ondas de contracción propulsivas, relacionado con una disminución del volumen de células de Cajal, que son importantes para la generación del ritmo eléctrico basal que determina la actividad contráctil propulsiva del colon. Se ha demostrado en este grupo una disminución de células endocrinas (enteroglucagón y serotonina).

El término “Inercia de colon” se reserva para aquellos casos más severos en que el tiempo de tránsito colónico está prolongado por una escasa actividad motora. En estos casos destaca una retención mayor del 20% de los marcadores radiopacos en el estudio de tránsito colónico, con una distribución uniforme de los marcadores a lo largo del colon. Se observa más frecuentemente en mujeres jóvenes y su etiología

**Tabla 1. Clasificación etiopatogénica de la constipación crónica**

|   |
|---|
| <p><b>A) Falla en la dieta y hábitos</b><br/>Dieta pobre en residuos, ingesta de alimentos que favorecen heces duras (queso, arroz, chocolate, etc.), vida sedentaria, postración prolongada, abuso de laxantes, inestabilidad del reflejo rectal</p>   |
| <p><b>B) Enfermedades anorrecto-colónicas específicas</b><br/>Anales: fisura, hemorroides, estenosis. Obstructivas: cáncer, vólvulos, hernia, intususcepción, endometriosis, inflamatorias (diverticulitis, colitis isquémica, TBC, infecciones de transmisión sexual). Rectocele y prolapso rectal. Síndrome del periné descendido</p> |
| <p><b>C) Alteraciones de la motilidad</b><br/>Tránsito lento idiopático, enfermedad diverticular, miopatías viscerales primarias y secundarias, megacolon y megarrecto idiopático</p>   |
| <p><b>D) Alteraciones psiquiátricas</b><br/>Depresión, psicosis, anorexia nerviosa</p>  |
| <p><b>E) Farmacológicas</b><br/>Algunos ejemplos: opiáceos y derivados, antidepresivos, compuestos de hierro, anticolinérgicos, antiácidos, diuréticos, antiparkinsonianos, anticonvulsivantes, quimioterápicos</p>   |
| <p><b>F) Neurológicas</b><br/>Aganglionosis (Hirschsprung, Chagas), lesiones espinales (trauma, esclerosis múltiple, paraplejas, tumores), cerebrales (tumores, enfermedad de Parkinson)</p>  |
| <p><b>G) Endocrino metabólicas</b><br/>Hipotiroidismo, embarazo, diabetes mellitus, síndrome urémico, feocromocitoma, hiperparatiroidismo y otros estados hipercalcémicos</p>   |

es desconocida, aunque se asocia también a una alteración del plexo mientérico y neurotransmisores de este plexo de mayor severidad.

### **B) Síndrome de obstrucción defecatoria**

Se trata de un subgrupo, en que se utiliza esta terminología los últimos años con el fin de ampliar el número de patologías que incluyen una alteración del tracto de salida, involucrando alteraciones orgánicas y funcionales del piso pelviano. Por lo tanto, en este grupo no sólo se incluye la constipación funcional, sino que también causas secundarias.

Se puede originar en causas funcionales como unión rectosigmoidea hiperactiva, motilidad anorrectal anormal, contracción paradójal del esfínter externo, inadecuada relajación anal, descenso del periné y orgánicas como megarrecto, invaginaciones rectoanales o recto-rectales, sigmidoceles, prolapso rectal, entre otros. La falta de coordinación o disinerгия de los músculos involucrados en la defecación es una de las principales causas de esta alteración (más que las alteraciones anatómicas señaladas), lo que conducirá a una disfunción del piso pelviano que se manifiesta por la dificultad en expulsar deposiciones desde la región rectosigmoidea hacia el ano.

“La principal” queja del paciente es el *gran esfuerzo* para expulsar la deposición.

### **C) Constipación asociada a trastorno funcional digestivo**

En estos casos la constipación se acompaña de molestias digestivas como: Dolor y distensión abdominal, meteorismo y ruidos hidroaéreos aumentados.

Se reconoce un grupo con hipersensibilidad y otro con hiposensibilidad visceral.

Se debe tener cuidado al analizar este grupo, ya que muchos de ellos, sí tienen alguna alteración orgánica.

En algunas publicaciones se agrega un cuarto grupo a estos subtipos con constipación funcional: **D) Pacientes con estudio “Normal”**.

Últimamente más que diferenciar y clasificar grupos (que se van modificando en el tiempo), la tendencia es hacer un estudio adecuado para una terapia individualizada, observándose incluso que hay pacientes que no son clasificables sólo en un grupo, sino que se superponen patologías luego de estudiarlos; por ejemplo pacientes con tránsito lento más disfunción del piso pelviano.

## **Estudio del paciente con constipación**

### **Historia clínica**

Es importante consignar edad, sexo, actividad física, hábitos alimentarios, uso de medicamentos (incluyendo laxantes). Averiguar sobre historia: obstétrica, neurológica, traumas, abuso sexual y problemas psiquiátricos.

En forma dirigida consultar por edad de comienzo de la constipación, defecación con dolor (patología orificial), deposiciones con sangre, si se asocia a compromiso del estado general (pérdida de peso), averiguar cuál es la percepción de constipación por parte del paciente, dificultad para defecar (frecuencia, consistencia, necesidad de

desimpactación manual, episodios de fecaloma). Existen diversas escalas y clasificaciones para la descripción de la forma y consistencia de las deposiciones (ej. Bristol). Debe considerarse que el paciente anciano tiene mayor probabilidad de presentar constipación por múltiples motivos: orgánicos y funcionales, además algunos se obsesionan con el tema de la frecuencia defecatoria.

Completar historia con antecedentes mórbidos personales y familiares.

Es importante investigar “signos de alarma” asociados a la constipación:

- Cambio en el hábito intestinal luego de los 50 años de edad.
- Sangre en las deposiciones.
- Anemia ferropiva.
- Antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal.
- Dolor abdominal significativo y persistente.

### ***Examen físico***

Además de un examen general y segmentario que debe incluir inspección perianal (fisura, fistulas, prolapso, etc.) y tacto rectal (evaluar presencia de tumores, disfunción del piso pelviano y tonicidad esfínter anal), realizar un examen neurológico completo y ginecológico en el caso de las mujeres.

### ***Exámenes para estudiar al paciente constipado***

Numerosos exámenes diagnósticos de laboratorio (Ej: Hemograma, hormonas tiroideas, calcemia, etc) y para evaluar morfología del colon (Ej: Colonoscopia convencional, virtual, enema baritada) se han recomendado para descartar causas secundarias.

En general, la colonoscopia convencional se recomienda en todo paciente con sospecha de lesión orgánica obstructiva del colon, signos de alarma, mayores de 50 años o con factores de riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal.

### ***Evaluación del tránsito colónico lento***

1. *Tránsito colónico*: Se demuestra de manera objetiva, cuánto se demora en salir por el ano lo que el paciente ingiere por vía oral. Se administra por vía oral cápsula que contiene anillos radiopacos y se controla con radiografías simples de abdomen su progresión intestinal y evacuación.

2. *Estudio de tránsito de intestino delgado*: Se puede utilizar cuando se sospecha que el tránsito lento se asocia a una hipo motilidad intestinal generalizada y se puede realizar a través de un seguimiento de la columna de bario o un estudio oro-cecal de lactulosa a través de aire espirado, ya que los pacientes con problemas de motilidad intestinal generalizada no se beneficiarán de una cirugía de colon. También se puede evaluar la alteración de la motilidad de intestino delgado a través de Manometría de ese segmento del tubo digestivo.

### ***Evaluación del paciente con síndrome de obstrucción defecatoria y/o disfunción del piso pelviano***

1. *Manometría anorrectal*: Evalúa la eficacia del aparato esfínteriano, la coordinación (reflejos rectoanal y recto esfínteriano), el umbral de percepción del deseo defecatorio y los reflejos de acomodación rectal.

Este examen se puede complementar con el test de expulsión del balón, donde se solicita al paciente que expulse un balón insuflado con aire o agua. Si el paciente es capaz de expulsar dicho balón es improbable que la causa de la constipación esté relacionada con disfunción del piso pelviano.

Algunos autores plantean que este examen debería ser el primero en el estudio de la constipación (previo al tránsito colónico), dado que se ha visto que por los menos el 50% de los pacientes con trastornos defecatorios tienen un tránsito colónico lento (habría una sobreposición).

2. *Defecografía*: Consiste en una evaluación dinámica de la defecación, que revela el comportamiento normal o patológico del recto, canal anal, periné y estructuras adyacentes. Puede hacerse por técnica radiológica convencional o por resonancia (defeco-resonancia), la que tiene como ventaja someter al paciente a menor radiación y poder evaluar estructuras vecinas.

3. *Electromiografía*: Poco uso actualmente, siendo de mayor utilidad en evaluar el esfínter anal, donde se puede detectar contracción paradójal de músculos puborectalis.

## Tratamiento de la constipación

Como medida general, es fundamental en todo paciente constipado, independiente de la causa, corregir *hábitos higiénicos-dietéticos* (educación):

- Es importante recuperar el deseo fisiológico de la evacuación evitando inhibirlo. Sin embargo, las exigencias sociolaborales no brindan condiciones adecuadas en términos de espacio físico y psicológico para atender este tipo de necesidades.
- Ingesta adecuada de líquidos: se recomienda por lo menos 2 litros diarios. El agua hidrata la deposición, facilitando su paso a través del intestino, además de ser necesaria para la excreción y actividad enzimática del intestino delgado. A pesar de lo descrito, hay pacientes que incluso ingiriendo gran cantidad de líquido diario, no logran un tránsito intestinal adecuado y requieren medidas complementarias.
- Consumo de fibra: La cantidad de fibra ideal para la formación de un peso fecal de 200 g diarios con un tiempo de tránsito de 40 a 48 h, varía de un individuo a otro, pero la mayoría de la población logra este objetivo con el consumo de 20 a 35 g de fibra por día como mínimo (o 10 a 13 g por 1.000 calorías aprox.), ya sean aportadas por la dieta o medidas adicionales. Se puede combinar fibra insoluble (Ej: cereales) y solubles (Ej: frutas y verduras). En ocasiones se justifica la evaluación y educación por parte de una nutricionista, pues el paciente en muchas ocasiones desconoce la cantidad y calidad de fibra que consume diariamente. Existen evidencias que el uso de fibra soluble (*Psyllium*) sería más beneficioso que el uso de fibra insoluble (salvado de trigo).  
En los últimos años, algunos trabajos han cuestionado la real utilidad de la fibra y la ingesta de líquido, lo cual está en etapa de reestudio.

- Aumentar la actividad física en el paciente sedentario (controversial).
- Disminuir de peso en el paciente obeso.
- Discontinuar fármacos que favorecen la constipación y evitar el abuso de laxantes en especial en el anciano.

## Terapia específica

### ***I. Constipación primaria o funcional***

#### ***Terapia médica***

##### ***A) Tránsito lento de colon***

Habitualmente estos pacientes no responden sólo al aumento de fibra en la dieta y requieren del uso adicional de laxantes:

- **Primera línea** de terapia: Se debe comenzar con los laxantes formadores de volumen (Ej: Metilcelulosa, semilla de plántago, mucílago de *Psyllium*). En ocasiones pueden producir flatulencia y distensión abdominal.
- **Segunda línea** de terapia: Laxantes osmóticos (Ej: Lactulosa, Polietilenglicol (PEG 4.000 ó 3.350) con o sin electrolitos: dosis variables, 17 g/250 cc/día (se debe dosificar según tolerancia y resultado terapéutico). Salinos (E.: Hidróxido de magnesio). Los laxantes osmóticos pueden generar meteorismo (Ej: lactulosa).
- **Tercera línea** de terapia: Laxantes emolientes (Ej: Aceite mineral, docusato de sodio), estimulantes (Ej: Aceite de castor, fenolfaleina) y antraquinonas (Ej: Cáscara sagrada), estas últimas se relacionan con el desarrollo de melanosis coli. Este tipo de laxantes de tercera línea, que sólo tiene indicación en casos seleccionados, se ha visto que producen con mayor frecuencia dolor abdominal.

Es importante en el momento de la elección del laxante, considerar patologías asociadas como insuficiencia cardíaca o renal por eventuales alteraciones hidroelectrolíticas y la presencia de melanosis coli.

La vaselina líquida cada vez se usa menos (en especial, ancianos) por riesgo de neumonía aspirativa, deshidratación, escurrimiento de heces y malabsorción de vitaminas solubles.

Nuevos fármacos para la terapia de la constipación funcional:

- a) **Lubiprostone**: Es un activador de los canales de cloro, lo cual genera un aumento de la secreción intestinal, disminuyendo así la consistencia de las deposiciones y mejorando la constipación. No tiene efecto sobre el tránsito colónico. La dosis recomendada es de 8-24 mcg dos veces al día.
- b) **Linaclotide**: Actúa activando la guanilato ciclasa C que genera GMP cíclico, lo que finalmente se traduce en mayor secreción de cloro y bicarbonato hacia el lumen intestinal, aumentando la secreción de fluidos y acelerando el tránsito. La dosis recomendada es de 145-290 mcg/día.
- c) **Prucaloprida**: Se utiliza en la constipación severa, especialmente en mujeres. Es un agonista altamente selectivo de los receptores 5HT<sub>4</sub> de la serotonina. Actúa aumentando la frecuencia de los movimientos intestinales y disminuye la consistencia de las deposiciones, dado que estimula la motilidad de intestino delgado

y colon. La dosis recomendada es de 2 mg/día (en mayores de 65 años se debe reducir la dosis a 1 mg/día).

Los tres fármacos señalados aún no están a la venta en Chile, pero sí en algunos países de Europa y en EE.UU.

### *B) Disfunción del piso pelviano*

La retroalimentación o más conocida como biofeedback es el tratamiento de elección en estos casos.

Consiste en la reeducación de músculos del piso pelviano y esfínter anal externo para relajarlos antes de contraerlos inapropiadamente durante el esfuerzo de la defecación. Esta técnica debe ser enseñada al paciente por una persona entrenada y con experiencia (ej: kinesiólogos). Pueden existir limitaciones en pacientes de la tercera edad o con daño cognitivo por incapacidad para cooperar adecuadamente en este método de rehabilitación, ya que se requiere de un entendimiento de los ejercicios musculares a realizar y una adherencia a ellos con sesiones semanales.

### **Terapia quirúrgica de la constipación**

En los casos de la inercia de colon, algunos pacientes seleccionados, con estudio funcional adecuado y fracaso de la terapia médica, se pueden beneficiar del tratamiento quirúrgico:

#### *Colectomía total con íleo-rectoanastomosis*

Se recomienda un estudio previo de la motilidad intestinal ya sea con medición de tiempo oro-cecal a través de test de lactulosa o manometría de intestino delgado, según la disponibilidad de cada centro, lo que permitirá disminuir los fracasos de la terapia quirúrgica en pacientes con alteración difusa de la motilidad intestinal. Algunos autores proponen que en aquellos pacientes diagnosticados como “inercia de colon”, también sería recomendable un estudio con defecografía y manometría anorrectal dado que hay un grupo de pacientes que se sobreponen patologías.

Las colectomías segmentarias en general muestran una alta tasa de recurrencia de la constipación (algo controversial para algunos autores).

#### *Neuromodulación: periférica y central*

Está indicada en pacientes con inercia colónica y fracaso de terapia médica (aún con costo económico elevado).

*Neuroestimulación periférica:* Se realiza a través del nervio tibial posterior, con electrodos de superficie, estimulando las raíces sacras (S2 y S3), lo cual aumenta significativamente el número de evacuaciones mensuales, siendo en algunos casos una técnica previa a la instalación de un marcapaso definitivo, según la respuesta.

*Neuroestimulación central:* Se trata del implante de un marcapasos definitivo a nivel central, que estimula las raíces sacras de S2 y S3.

En las 2 técnicas de neuroestimulación se han visto buenos resultados, con aumentos de la frecuencia defecatoria en 75% de los pacientes (técnica implementada inicialmente para la terapia de la incontinencia urinaria y anal).

### *Megacolon y Mega-recto*

En pacientes con dilatación anormal del colon, ya sea segmentaria o difusa, la manometría anorrectal define 2 grupos, según el reflejo rectoanal inhibitorio: si está ausente, la etiología puede ser congénita (Hirschsprung) o adquirida (Chagas). Si está presente, orienta a un megacolon idiopático, cuyo tratamiento es similar al de la inercia colónica.

En el caso de la enfermedad de Hirschsprung (infrecuente en adultos) con compromiso de segmentos corto o ultracortos, se sugiere una miomectomía interna.

En los pacientes con megacolon chagásico e indicación quirúrgica, se sugiere una remoción o exclusión del segmento diskinésico (operación de Duhamel-Haddad modificada) o una rectosigmoidectomía más anastomosis colorrectal.

Miomectomía anorrectal: Está seleccionada para un número limitado de pacientes como aquellos con alta presión de reposo de la región anorrectal.

La técnica de STARR (stapled transanal rectal resection), consiste en una resección en manguito de unos 3 cm aproximadamente del recto inferior, con el uso de staplers. Se ha practicado en pacientes con invaginación recto-rectal.

La Rectopexia ventral es una técnica que consiste en fijar con una malla libre de tensión la pared anterior del recto y posterior de la vagina, al promontorio sacro. Su utilidad se ha descrito en pacientes con prolapso rectal externo y en pacientes con sintomatología de obstrucción defecatoria sin prolapso rectal externa, pero con invaginación recto-rectal significativa.

Por lo tanto, la cirugía es una alternativa para el manejo de pacientes con constipación crónica (luego de fracaso de terapia médica individualizada como tratamiento inicial). Dado que los resultados funcionales no siempre son óptimos, existiendo el riesgo de complicaciones, se sugiere siempre una cuidadosa selección de los candidatos a cirugía, idealmente con un trabajo de equipo multidisciplinario, lo que optimizará los resultados y minimizará la morbilidad.

### **II. Secundaria**

En este caso, además de las medidas generales ya mencionadas, la terapia consistirá en la corrección si es posible de la alteración específica correspondiente.

### **Agradecimientos**

Al Dr. Andrés Larach K (Departamento de Cirugía, Clínica Las Condes, Santiago-Chile), por su valioso aporte en los aspectos quirúrgicos del tratamiento de la constipación crónica.

### **Referencias**

1. Soares N, Ford A. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1582-91.

2. Andrews C, Store M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 (Suppl B): 16 B-21 B.
3. Ford A, Suárez N. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011; 60: 209-18.
4. Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 697-710.
5. Liu L. Chronic constipation: current treatment options. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 (Suppl B): 22B-28B.
6. Bharucha A, Pemberton J, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013; 144: 218-38.
7. Schmulson Wasserman M, Francisconi C, Olden K, et al. Consenso latinoamericano de estreñimiento crónico. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 59-74.
8. Defilippi C, Salvador V, Larach A. Diagnóstico y tratamiento de la constipación crónica. *Rev Med Clin Condes* 2013; 24: 277-86.
9. Singh S, Rao S. Pharmacologic management of chronic constipation. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 509-27.
10. Gallegos-Orozco J, Foxx-Orenstein A, Sterler S, Stoa J. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 18-25.



---

# ISQUEMIA MESENTÉRICA

---

*Dr. Alex Navarro Reveco*

La isquemia mesentérica corresponde a una reducción significativa en el flujo sanguíneo intestinal, que no cubre los requerimientos mínimos del órgano. Es una entidad de difícil diagnóstico, pues generalmente se reconoce cuando produce síntomas severos. El diagnóstico precoz logrará mejorar el pronóstico, pues la mortalidad y morbilidad de esta patología aún es alta. En isquemia aguda, la mortalidad puede ser de 70-80%.

Anatómicamente la circulación intestinal depende del tronco celíaco (irriga estómago, duodeno, hígado, páncreas y bazo), la arteria mesentérica superior (yeyuno, íleon, colon ascendente y transversal hasta el ángulo esplénico) y la arteria mesentérica inferior (irriga colon desde el ángulo esplénico hasta el recto superior). Existen colaterales entre la arteria mesentérica superior e inferior a través de la arcada de Riolano y la arteria marginal de Drummond. Las áreas limítrofes de circulación, como ángulo esplénico y sigmoides, pueden estar más expuestas al compromiso isquémico.

En ayunas, el intestino delgado recibe el 10% del gasto cardíaco y luego de la ingesta puede aumentar hasta 35%. La mayoría de este flujo (75%) se destina a mucosa y submucosa. En situaciones de isquemia aguda, se activan enzimas lisosomales, interleukinas y radicales libres, produciéndose edema parietal y hemorragia submucosa. La permeabilidad intestinal aumenta, favoreciendo el pasaje de gérmenes (translocación bacteriana). En el músculo intestinal se produce un aumento inicial del tono, para luego evolucionar a la atonía, dilatación y necrosis transmural.

Se estima que los casos de isquemia mesentérica se distribuyen en:

- Aguda: Embolia arterial mesentérica (25-30%)  
Trombosis arterial mesentérica (5-10%)  
Isquemia arterial no oclusiva (5-10%)  
Trombosis venosa mesentérica (10-15%)  
Colitis isquémica (50-60%)
- Crónica: Isquemia mesentérica crónica (menos de 5%)

## **Isquemia arterial mesentérica aguda**

La isquemia arterial mesentérica aguda puede resultar por embolia arterial (lo más frecuente), trombosis arterial o vasoconstricción en condiciones de hipoflujo, también llamada isquemia no oclusiva. La mortalidad es de 59-93%, y el diagnóstico precoz mejora la sobrevida, anticipándose al desarrollo de infarto intestinal.

La **embolia arterial** mesentérica es resultado de trombos que viajan por la circulación esplácnica, generalmente originados en el corazón (fibrilación auricular, valvulopatías, prótesis valvulares, endocarditis con vegetaciones, miocardiopatías dilatadas, infarto al miocardio reciente), y menos frecuentemente en la aorta (placas ateroscleróticas). El 6,3% de las embolias periféricas involucran la arteria mesentérica superior. La ausencia de arritmia al momento del examen no descarta esta posibilidad,

y se debe plantear en todo caso de dolor abdominal súbito. Los síntomas y signos atribuibles son dolor abdominal agudo (88-95%), vómitos (75-82%), diarrea (57-70%), embolia previa (33-48%) y signos peritoneales de ingreso (17%).

La **trombosis arterial** mesentérica deriva de una patología aterosclerótica crónica que compromete muchos territorios, entre ellos el mesentérico superior. Puede coexistir con enfermedad aterosclerótica carotídea, coronaria, renal y de extremidades inferiores, con los mismos factores de riesgo conocidos, como son hipertensión arterial crónica, tabaquismo, dislipidemia y diabetes, entre otros. La placa ateromatosa obstruye progresivamente el lumen, sin embargo, antes del infarto intestinal existe una historia de dolor abdominal recurrente tipo angina intestinal y baja de peso en 50% de los pacientes. En otros casos, una placa no oclusiva puede accidentarse, con la consecuente trombosis aguda local, que genera el evento oclusivo.

La isquemia mesentérica **no oclusiva**, corresponde a la reducción significativa del flujo secundario a vasoespasmo. Su incidencia oscila entre 5-10% de los accidentes vasculares mesentéricos. Es de especial importancia en cirugía coronaria, shock de cualquier etiología, insuficiencia cardíaca, arritmia, hemodiálisis con marcada hipotensión, sepsis, pancreatitis con hipovolemia, vasoconstrictores espláncnicos y digitálicos.

Los síntomas en la isquemia arterial mesentérica aguda se pueden agrupar en fases evolutivas, aunque en ocasiones se entremezclan:

- 1ª) Dolor intenso y aumento en peristaltismo, a veces con urgencia evacuatoria.
- 2ª) Íleo y atenuación transitoria del dolor.
- 3ª) Signos de irritación peritoneal por progresión de la necrosis.
- 4ª) Sepsis por translocación bacteriana y shock séptico.

### **Diagnóstico**

El laboratorio de la isquemia arterial mesentérica aguda es inespecífico, pero se puede observar leucocitosis, desviación a izquierda y elevación de proteína C reactiva. Además acidosis metabólica, aumento de lactato, azotemia pre-renal, aumento de hematocrito por hemoconcentración.

Se ha intentado detectar algún marcador bioquímico que permita sospechar precozmente el desarrollo de isquemia. La leucocitosis y el Dímero-D tienen sensibilidad de 80 y 89%, pero especificidad de 40%, elevándose en etapas avanzadas de isquemia. L-lactato también se eleva en etapas tardías, dada la capacidad hepática de metabolizar lactato proveniente de la circulación portomesentérica.

Los nuevos y promisorios marcadores, son proteínas citosólicas del enterocito, liberadas a circulación en situaciones de isquemia, como alfa glutation S-transferasa (GST) y proteína intestinal ligadora de ácidos grasos (I-FABP). Esta última, tiene sensibilidad y especificidad de 90%, pero por su vida media plasmática corta y su excreción renal, probablemente tendrá mayor utilidad su medición urinaria.

La radiografía simple de abdomen puede ser normal en etapas iniciales y los signos radiológicos son tardíos, implicando mayor gravedad y por ende riesgo de mortalidad (íleo de grado variable, líquido interasas, impresiones digitales del intestino, neumatos intestinal, gas en la porta).

La ecotomografía doppler-duplex tiene una sensibilidad de 80-90% y especificidad de 92-100%; sin embargo, no es útil en detectar émbolos en la arteria mesentérica,

ni oclusiones más distales. El hallazgo de un peak en la velocidad de flujo, también orienta a obstrucción vascular.

La tomografía axial computada (TAC) también presenta hallazgos como la visualización del trombo arterial, gas venoso intramural o portal, pérdida de contraste en pared intestinal, infarto esplénico o hepático. La presencia de abundante líquido interasas o aire libre, dan cuenta de una fase de infarto intestinal.

En la TAC multicorte helicoidal estos signos radiológicos pueden ser más evidentes en forma precoz, lo cual reduce el retraso en el diagnóstico. Mediante reconstrucciones en la fase de contraste endovenoso (AngioTAC) se puede observar la anatomía vascular y establecer el o los segmentos afectados, con una sensibilidad cercana a 96%. Actualmente, el AngioTAC ha desplazado a la angiografía como gold-standard en la evaluación de esta condición clínica.

Uno de los inconvenientes del AngioTAC y uso de contraste es la potencial nefrotoxicidad, que en el contexto de polipatología de estos pacientes, es un riesgo. Frente al beneficio del diagnóstico precoz, se debe evaluar caso a caso su aplicación. Otra estrategia de imágenes, con menor nefrotoxicidad, corresponde a la Angiorresonancia magnética de contraste, pero tiene menor resolución espacial, demanda más tiempo y la disponibilidad es menor. La resonancia 7 Tesla aún se encuentra en fase de estudio.

### **Tratamiento**

Las medidas generales consisten en hidratación endovenosa, oxigenación, protección gástrica, sonda nasogástrica si presenta vómitos o marcada distensión abdominal, anticoagulación con heparina endovenosa, antibióticos de amplio espectro (cobertura gram negativo y anaerobios), estabilización de la presión arterial y manejo de arritmias.

Se puede confirmar el diagnóstico con angiografía en caso de isquemia arterial aguda, aunque generalmente la información que entrega el AngioTAC es suficiente. Con la representación anatómica se puede planear el tratamiento. En caso de embolia, se realiza arteriotomía transversa y embolectomía por Fogarty, revisando la vitalidad intestinal en 30 min, para definir si requiere una resección de segmentos no viables. En caso de duda, se puede realizar laparostomía contenida y “second look” en 6, 12 ó 24 horas.

En los casos de trombosis, se debe revascularizar con material autólogo, construyendo puente aorto-mesentérico (idealmente anterógrado), evaluando la vitalidad intestinal y resecaando los segmentos necróticos, también con alternativa de “second look”.

En isquemia mesentérica aguda no oclusiva, el manejo será angiográfico, mediante infusión de vasodilatadores, excepto cuando se sospeche infarto intestinal constituido, en que irá a una resección segmentaria.

### **Trombosis venosa mesentérica**

La trombosis venosa mesentérica (TVM) es de aparición brusca, gatillada tanto por estados de hipercoagulabilidad, como por factores infecciosos locales intraabdominales, o incluso traumáticos. Hasta en 80% se puede detectar algún factor predisponente.

Se debe investigar déficit de Antitrombina III, déficit de Proteína C, déficit de Proteína S, resistencia a la Proteína C activada, déficit de homocisteína, síndrome an-

tifosolípidos, mutación del gen de protrombina, como procoagulantes. Otros factores protrombóticos serían tabaquismo, cirrosis, hipertensión portal, tumores malignos y anticonceptivos orales. De los factores infecciosos locales, se puede asociar a apendicitis, diverticulitis e infecciones ginecológicas.

El síntoma predominante es el dolor abdominal difuso e intermitente, a veces de días o semanas de evolución. Puede cursar con distensión abdominal, irritación peritoneal y fiebre. Los vómitos, diarrea y sangrado digestivo generalmente son más tardíos.

Los hallazgos de laboratorio son similares a los descritos para isquemia arterial aguda. El estudio de los factores procoagulantes se difiere algunos meses, privilegiando el inicio de la terapia anticoagulante.

El AngioTAC es muy útil en la trombosis venosa mesentérica, donde principalmente revela el trombo venoso y el significativo edema de las asas intestinales. También informa sobre la presencia de signos de riesgo de infarto. También la TAC ayuda a descartar neoplasias como factor asociado a la trombosis.

La TVM se trata con anticoagulantes, los cuales deben mantenerse por 3-6 meses. En caso que la evolución inicial no demuestre mejoría, se debe repetir el estudio de imágenes, pues ante la sospecha de evolución a infarto intestinal, se debe considerar la resección segmentaria.

### Colitis isquémica

Es la forma más común de isquemia intestinal, generalmente en mayores de 60 años, que compromete en forma variable, por lo que no es posible estimar su real incidencia.

Se puede asociar a cirugía de by-pass coronario o cirugía aórtica, vasculitis, infecciones por Citomegalovirus, *E. coli* (O157: H7), trombofilias, fármacos (anti-conceptivos orales), drogas (cocaína), ejercicio prolongado (maratón), hipotensión mantenida, lesiones obstructivas de colon (carcinoma, diverticulitis).

En ocasiones se logra demostrar un período previo de bajo flujo cardíaco (hemorragia, shock, infarto miocárdico, arritmias). Las áreas más comprometidas son ángulo esplénico, unión recto-sigmoidea y colon descendente, que son áreas de flujo límite anastomótico.

Los síntomas clásicos son dolor abdominal leve a moderado, diarrea y sangrado intestinal bajo no masivo, leve resistencia abdominal. Sin embargo, el espectro de manifestaciones dependerá de la profundidad del daño vascular, distinguiendo:

- a) Colopatía reversible (hemorragia submucosa o intramural).
- b) Colitis transitoria.
- c) Colitis crónica.
- d) Estenosis.
- e) Gangrena.
- f) Colitis fulminante universal.

En el tejido se observa progresivamente, edema y hemorragia en mucosa y submucosa, que se traduce en sangre que se exterioriza vía rectal. En la biopsia colónica se observan macrófagos cargados con hemosiderina. Cuando el daño es moderado

se producirá una ulceración, que se reparará con tejido de granulación. Si la lesión es profunda, las capas musculares destruidas se reemplazan por tejido fibrinoide, que da origen a fibrosis y posterior estenosis del segmento comprometido. La gangrena y perforación son la expresión del daño transmural fulminante.

En el período agudo, el diagnóstico diferencial se plantea con colitis ulcerosa, colitis infecciosa (incluyendo *Clostridium*) y diverticulitis. Las formas más severas pueden ser indistinguibles de una isquemia arterial mesentérica. En fase crónica, si existe estenosis, se debe diferenciar de carcinoma, linfoma y enfermedad de Crohn.

### **Diagnóstico**

El laboratorio es inespecífico, al igual que en casos de isquemia mesentérica superior.

El examen de elección, en pacientes con radiografía normal y sin signos peritoneales, es la colonoscopia, que permite tomar biopsias en las áreas afectadas y debe efectuarse con la precaución de no sobredistender.

Una TAC o incluso una radiografía simple de abdomen, que demuestre neumoperitoneo, aire intramural (neumatosis) o aire en la vena porta, significa isquemia avanzada o infarto colónico. La arteriografía en este caso, generalmente no es de utilidad.

### **Tratamiento**

Las medidas básicas consisten en reposo intestinal, hidratación endovenosa, protección gástrica, antibióticos de amplio espectro, estabilización de la presión arterial, suspensión de vasoconstrictores y digitálicos. El 80-85% mejora con estas medidas.

La terapia quirúrgica resectiva se reserva para casos con signos peritoneales, sangrado masivo, colitis fulminante con megacolon tóxico, síntomas persistentes más de 2-3 semanas, enteropatía perdedora de proteínas, episodios recurrentes de sepsis sin otro origen y estenosis colónica sintomática. No se debe intentar anastomosis primaria en pacientes con gangrena colónica y según la situación se opta por resección con colostomía tipo Hartmann o colectomía total con ileostomía.

### **Isquemia mesentérica crónica**

Corresponde a la expresión de la enfermedad ateromatosa oclusiva a nivel visceral. Considerando la rica red anastomótica, la angina mesentérica crónica suele presentarse cuando existe estenosis en al menos dos troncos arteriales principales, con flujo residual menor de 30%.

Los síntomas incluyen dolor abdominal postprandial precoz (15-30 minutos post-ingesta), generalmente cólico, progresivo, en área periumbilical e irradiada a flancos (84-100%), acompañándose de baja de peso, al reducir la ingesta para evitar el dolor (79-98%). Además, puede presentar náuseas, vómitos o diarrea (37-54%).

En algunos casos se puede auscultar un soplo abdominal epigástrico o encontrar evidencias de enfermedad arterial oclusiva en otras localizaciones (carótida, renal, extremidades inferiores, corazón). No existen alteraciones de laboratorio que sugieran

esta condición, pero frecuentemente son usuarios de analgésicos y AINEs, pudiendo presentar efectos secundarios de éstos.

### **Diagnóstico**

La ecotomografía doppler-duplex puede determinar las características del flujo en el territorio mesentérico y además, puede observar el comportamiento frente a una comida de prueba. Sin embargo, el AngioTAC y la angiografía, permiten estimar el grado de obstrucción y definir las características anatómicas, previo a la elección de algún método de revascularización.

### **Tratamiento**

Puede ser quirúrgico o angiográfico, en algunos casos. La técnica quirúrgica implica la construcción de puentes aorto-mesentéricos (con material autólogo o protésico). Los resultados demuestran una tasa de éxito de 59-100%, mortalidad en procedimiento de 0-16% y recurrencia de 0-26%, con una sobrevida acumulativa a 5 años de 81-86%. La cirugía se recomienda actualmente en pacientes de bajo riesgo quirúrgico, menores de 70 años y con escasa o nula comorbilidad.

La creciente proporción de pacientes añosos con múltiples patologías desarrolló como alternativa la angioplastia, que sumado a la instalación de stent otorga una tasa de éxito de 79-100%, con mortalidad en procedimiento de 0-13% y una tasa de recurrencia de 0-6% en seguimiento de 24-53 meses.

A pesar que en series comparativas se observa mayor tendencia a recurrencia de síntomas en pacientes tratados con angioplastia, los resultados son comparables y se debe optar de acuerdo a las características del paciente, el equipamiento disponible y la experiencia del grupo tratante.

## **Causas infrecuentes de isquemia mesentérica**

**Mecánicas:** Disección arterial, compresión del ligamento arcuato, embolia tumoral, neurofibromatosis, fibrosis retroperitoneal.

**Drogas:** Digitálicos, ergotamina, anticonceptivos, diuréticos, cocaína, pitresina, pseudoefedrina.

**Hematológicas:** Trombocitosis, amiloidosis, coagulación intravascular diseminada, policitemia.

**Endocrinas:** Diabetes mellitus, carcinoide.

**Vasculopatías:** Tromboangeitis obliterante, anticuerpos anticardiolipina, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn.

En suma, la isquemia mesentérica agrupa distintas formas de presentación, evolución y tratamiento, que requieren una adecuada caracterización. En la Tabla 1, se resumen los principales aspectos de cada una de las patologías isquémicas del tubo digestivo.

Tabla 1. Resumen comparativo en isquemia mesentérica

|                      | <b>Embolia y trombosis arterial mesentérica</b>  | <b>Isquemia arterial mesentérica no oclusiva</b> | <b>Trombosis venosa mesentérica</b> | <b>Colitis isquémica</b>                    | <b>Isquemia mesentérica crónica</b>                              |
|----------------------|--|--|-------------------------------------|---|--|
| Presentación         | Hiperaguda   | Aguda  | Aguda                               | Aguda                                       | Crónica  |
| Evolución            | Rápida   | Rápida   | A veces lenta                       | Rápida                                      | Lenta, progresiva  |
| Síntomas principales | Dolor abdominal intenso  | Dolor abdominal                                  | Dolor abdominal progresivo          | Hematoquezia y diarrea. Dolor abdominal     | Dolor abdominal postprandial y baja de peso                      |
| Examen de elección   | AngioTAC   | AngioTAC   | AngioTAC                            | Colonoscopia (en ausencia de abdomen agudo) | AngioTAC   |
| Terapia inicial      | Embolectomía o Revascularización quirúrgica. Resección eventual de intestino no viable | Angiografía con vasodilatores                    | Anticoagulación                     | Soporte hemodinámico                        | Revascularización quirúrgica o PTCA + <i>stent</i> algunos casos |

## Referencias

1. Valdés F. Isquemia mesentérica aguda. Rev Chil Cir 1988; 40: 206-11.
2. Brandt L, Boley S. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. Gastroenterology 2000; 118: 954-68.
3. Sreenarasimhaiah J. Chronic mesenteric ischemia. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19: 283-95.
4. Huete A. Isquemia mesentérica aguda: Evaluación con Tomografía computada multidelector. Rev Chil Radiol 2006; 12: 79-91.
5. Herbert G, Steele S. Acute and chronic mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 2007; 87: 1115-34.
6. Atkins M, Kwolek C, LaMuraglia G, et al. Surgical revascularization versus endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia: A comparative experience. J Vasc Surg 2007; 45: 1162-71.
7. van den Heijkant T, Aerts B, Teijink J, Buurman W, Luyer M. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. World J Gastroenterol 2013; 19: 1338-41.
8. Upponi S, Harvey J, Uberoi R, Ganeshan A. The role of radiology in the diagnosis and treatment of mesenteric ischemia. Postgrad Med J 2013; 89: 165-72.
9. Keese M, Schmitz-Rixen T, Schmandra T. Chronic mesenteric ischemia: time to remember open revascularization. World J Gastroenterol 2013; 19: 1333-7.



# ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

*Drs. Manuel Álvarez Lobos y Patricio Ibáñez Lazo*

## Definiciones y epidemiología

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) comprenden a un grupo de condiciones de etiología desconocida y con un curso crónico o recurrente, en las que se desarrolla una inflamación patológica en la pared del tracto gastrointestinal. Las dos principales entidades son la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC). Estas enfermedades afectan a ambos sexos y se pueden presentar a cualquier edad, con un predominio entre los 15 y 40 años. En países desarrollados, su prevalencia conjunta alcanza los 2 a 5 individuos por cada 1.000 habitantes.

En la CU la inflamación está confinada sólo a la mucosa y afecta exclusivamente el colon, habitualmente de manera continua y homogénea. Siempre existe compromiso rectal y dependiendo de su extensión hacia el colon proximal, se clasifican en proctitis o proctitis cuando está afectado sólo el recto, colitis izquierda cuando el compromiso es distal al ángulo esplénico y colitis extensa si la inflamación afecta proximal al ángulo esplénico.

En la EC la inflamación tiende a ser transmural, por lo que puede afectar todas las capas de la pared intestinal. Frecuentemente la inflamación es segmentaria o parcellar y cualquier segmento del tubo digestivo puede verse comprometido, aunque el más afectado es el íleon distal. La EC se clasifica según el segmento del tubo digestivo afectado: íleon, íleo-colónico o sólo colon y se consigna si hay compromiso proximal al íleon distal. Además, es importante distinguir el tipo de patrón inflamatorio, por lo que se separan los puramente inflamatorios de los que tienen una estenosis o una perforación del intestino y se registra si hay compromiso perianal.

## Etiología/Patogénesis

Estas enfermedades son de causa desconocida, pero existe consenso de una génesis multifactorial en la que se combinan factores genéticos y ambientales, que llevan a una disregulación del sistema inmune intestinal. La principal hipótesis se basa en una pérdida de tolerancia a la flora del lumen intestinal, lo que se traduce en una activación permanente o recurrente del sistema inmune, que lleva a un estado de inflamación patológica con sobreproducción de variadas citoquinas, entre las que destaca el TNF y que conlleva el desarrollo de fragilidad de la mucosa intestinal, erosiones, úlceras, fibrosis, fistulas o abscesos.

Dentro de los factores medioambientales, el más reconocido es el tabaco como un factor de riesgo para la EC y protector para la CU. Los anticonceptivos orales se mencionan como un factor de riesgo para la EC. La apendicectomía cuando se realiza por una apendicitis aguda pudiese ser un factor protector de la CU y de riesgo para la EC. Las infecciones gastrointestinales pueden gatillar estas enfermedades, entre ellas destaca *Escherichia coli* adherente invasiva y ciertas micobacterias pueden estar

más presentes en estos pacientes. No se ha podido establecer claramente si factores alimenticios, emocionales o psicológicos, son un factor de riesgo para las EII.

Dentro de los factores genéticos se ha determinado que determinadas variantes dentro de genes encargados del reconocimiento de bacterias (NOD2/CARD15) o de la permeabilidad intestinal (OCTN) son un factor de riesgo para la EC.

### **Cuadro clínico**

El cuadro clínico de las EII en los adultos es muy polimorfo, pero la presencia de las siguientes molestias digestivas, de características orgánicas, que tienden a permanecer por más de 2-4 semanas o recurrentes, debe hacer plantear la existencia de estas condiciones:

- a) Dolor abdominal, el que frecuentemente es cólico intermitente y de predominio postprandial y en ocasiones puede despertar al paciente. El dolor puede ser difuso o ubicado en hemiabdomen inferior y si se torna continuo o muy intenso, debe hacer plantear la existencia de una complicación como un megacolon, peritonitis, íleo intestinal o isquemia.
- b) Diarrea prolongada, crónica o recurrente. Si el compromiso es del colon, se acompaña de mucosidad y sangre, lo que es de regla en la CU. En la EC con compromiso de íleon, la diarrea puede ser sólo líquida, y si es extensa, puede haber malabsorción.
- c) Síntomas rectales, como pujo, urgencia y tenesmo rectal son muy frecuentes cuando está inflamado el recto, lo que es casi la norma en la CU. El dolor anal hace sospechar una fisura o fistula perianal y el aumento de volumen perianal o fiebre, la existencia de un absceso perianal, los cuales son signos propios de la EC.
- d) Síntomas sistémicos: cuando el cuadro es muy intenso o los síntomas son muy prolongados, puede existir compromiso del estado general, con baja de peso y anorexia, fiebre o anemia.
- e) Síntomas extraintestinales: son muy propios y frecuentes en estas enfermedades y puede afectar diferentes sistemas como las articulaciones, piel, mucosa oral, ojo, hígado, sistema cardiovascular o respiratorio (Tabla 1).

En el examen abdominal se buscan signos como la distensión abdominal, que permite sospechar una complicación como un megacolon tóxico, una obstrucción intestinal o una peritonitis, en especial si hay signos peritoneales y/o alteraciones hemodinámicas. La presencia de una masa sugiere la existencia de un absceso, un asa intestinal engrosada o un conjunto de asas adheridas secundarias probablemente a fistulas, lo cual es propio de la EC. La fiebre puede estar presente en las EII, pero si es mayor de 38°C, debe plantearse la presencia de una complicación infecciosa y/o un absceso. El examen de la zona perianal es importante realizarlo en búsqueda de fisuras, fistulas o abscesos, signos propios de la EC. La búsqueda de signos extradigestivos en mucosas, ojos, piel, articulaciones nos ayuda al planteamiento de una EII (Tabla 1). La detección de signos carenciales o anemia y baja de peso, nos ayuda a precisar el estado nutricional del paciente.

**Tabla 1. Principales manifestaciones extraintestinales de las EII**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Musculoesqueléticas</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis periférica</li> <li>- Espondilitis anquilosante</li> <li>- Sacroileítis</li> </ul>  |
| <b>Mucocutánea</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eritema nodoso</li> <li>- Pioderma gangrenoso</li> <li>- Estomatitis aftosa</li> <li>- Psoriasis</li> </ul>                                    |
| <b>Ocular</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uveitis</li> <li>- Conjuntivitis</li> <li>- Epiescleritis</li> </ul>   |
| <b>Hepáticas/Pancreáticas</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colangitis esclerosante</li> <li>- Hepatitis autoinmune</li> <li>- Cirrosis biliar primaria</li> <li>- Pancreatitis aguda y crónica</li> </ul> |
| <b>Vascular/Hematológica</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tromboembolismo pulmonar</li> <li>- Anemia hemolítica autoinmune</li> <li>- Púrpura trombocitopénica</li> </ul>                                |
| <b>Broncopulmonar</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronquiolitis</li> <li>- Pleuritis</li> </ul>  |
| <b>Neurológicas</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerosis múltiple</li> <li>- Neuritis óptica</li> <li>- Miastenia gravis</li> </ul>  |

## Diagnóstico

Las EII carecen de un marcador diagnóstico específico y patognomónico por lo que su diagnóstico se basa en una integración de múltiples variables, que además de un cuadro clínico persistente o recurrente, integra diversos factores que detallamos:

El examen de elección para el diagnóstico de las EII es la colonoscopia ya que permite, además de hacer el diagnóstico, establecer la extensión, detectar complicaciones, tomar biopsias y eventualmente realizar procedimientos terapéuticos. Para su realización, lo óptimo es usar polietilenglicol vía oral en su preparación, aunque se puede realizar sin uso de laxante previo, con fleet enemas rectal o eventualmente fleet oral. Durante este examen, además de observar la zona perianal y el canal anal, se puede evaluar todo el colon y en la mayoría de las ocasiones el íleon distal. Si la condición clínica no permite un estudio endoscópico extenso, una rectoscopia puede ser suficiente para visualizar la mucosa y tomar biopsias. Si existe sospecha de compromiso más proximal, se debe evaluar la necesidad de un estudio endoscópico alto, o eventualmente el estudio mediante cápsula endoscópica, siempre que no exista una obstrucción intestinal y/o la enteroscopia de doble balón para el estudio del intestino delgado.

La histología es muy importante en el diagnóstico de las EII, en la que la presencia de signos de inflamación crónica como una infiltración de linfocitos y especialmente plasmocitos es uno de los rasgos más característicos. Además, puede producirse una alteración de la arquitectura, determinada por una irregularidad, disminución, atrofia o ramificación de las criptas del colon. Cuando la afección es distal al ángulo hepático, la presencia de células de Paneth (metaplasia) es un indicador de cronicidad. Otros elementos que ayudan son la presencia de abscesos cripticos más propios de la CU o de granulomas, propios de la EC. En crisis graves, persistentes o febriles se recomienda estudiar la presencia de Citomegalovirus (CMV) mediante inmunohistoquímica o PCR, ya que puede activar una crisis de la enfermedad.

Exámenes como el hemograma puede demostrar la presencia de anemia, velocidad de eritrosedimentación elevada o aumento del recuento de plaquetas. De utilidad es la proteína C reactiva, que cuando está elevada apoya el diagnóstico de estas enfermedades y cuantifica el grado de inflamación sistémica. La albúmina, prealbúmina y/o nitrógeno urinario ayuda a evaluar el estado nutricional. El estudio serológico de anticuerpos como el ANCA (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) y ASCA (Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies) asociados a la CU y EC respectivamente, pueden ayudar al diagnóstico, pero no son específicos ni prevalentes en los pacientes con EII.

En las deposiciones debemos descartar infecciones mediante coprocultivo, parasitológico, y cuando ha existido exposición a antibióticos la búsqueda de toxina de *C. difficile*. Además, la medición de la calprotectina fecal que es una proteína leucocitaria, y que está indicada para un diagnóstico temprano de inflamación intestinal patológica frente a una diarrea líquida no disintérica (sospecha de EII o colitis bacterianas invasivas), o si se sospecha una reactivación de la enfermedad. Su utilidad es superior a la determinación de los leucocitos fecales.

El estudio imagenológico es de ayuda en la evaluación de estos pacientes. Así, la radiografía simple de abdomen puede diagnosticar un megacolon tóxico, si el diámetro del colon transversal o colon derecho es mayor de 6 cm. La tomografía axial computada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) de abdomen pueden ayudar a precisar la extensión de la enfermedad, en especial en el intestino delgado y a detectar complicaciones como fístulas o abscesos. Los estudios específicos del intestino delgado como la enteroclistis o enterografía por TAC o RNM con agua u otros medios líquidos, administrados por sonda o vía oral, ayudan a precisar mejor la intensidad, extensión de la inflamación y complicaciones. Actualmente se tiende a priorizar el uso de RNM para evitar la irradiación y en especial, cuando se quiere precisar la presencia de enfermedad perianal. La ecografía abdominal puede ayudar a detectar inflamación intestinal, en especial en centros con especial dedicación a esta técnica. La endosonografía rectal puede ayudar en la determinación de una enfermedad perianal.

El precisar si se trata de una CU o una EC aunque es recomendable, no siempre es mandatorio o posible efectuarlo, ya que entre 5 a 15% de las ocasiones no se logra aclarar y el tratamiento médico de CU y EC es bastante similar. Sin embargo, frente a la necesidad de una cirugía se debe hacer el mayor esfuerzo en determinar el tipo de EII. Las principales diferencias entre estas dos entidades se detallan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Comparación entre Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn**

| <b>Colitis ulcerosa</b>                   | <b>Enfermedad de Crohn</b>            |
|---|---------------------------------------|
| Compromiso sólo de la mucosa              | Compromiso transmural                 |
| Continuo desde el recto                   | Segmentario o parcelar                |
| Compromiso sólo del colon                 | Cualquier segmento del tubo digestivo |
| Colonoscopia con erosiones y granularidad | Colonoscopia con aftas y úlceras      |
| Sin compromiso perianal                   | Pueden tener enfermedad perianal      |
| Sin estenosis                             | Puede desarrollar estenosis           |
| No presentan fístulas o abscesos          | Puede tener fístulas o abscesos       |
| Sin masas en el abdomen                   | Pueden tener masas abdominales        |
| Sin granulomas o granulomas de ruptura    | Granulomas epitelioides               |
| Tabaquismo protege                        | Tabaquismo es factor de riesgo        |
| No asociado al gen NOD2/CARD15            | Asociado al gen NOD2/CARD15           |
| Asociado a anticuerpo ANCA                | Asociado a anticuerpo ASCA            |
| Sin recurrencia (reservoritis)            | Frecuente recurrencia post cirugía    |

## Complicaciones

Diversas complicaciones pueden afectar a las EII. Estas derivan principalmente de la propia enfermedad, pero también pueden contribuir los tratamientos médicos aplicados. Durante las crisis de las enfermedades, las principales complicaciones propias de estas enfermedades son las infecciones por *C. difficile* o CMV, anemia, desnutrición, trombosis venosas incluido el tromboembolismo pulmonar, la obstrucción o perforación intestinal. De especial importancia es la detección del megacolon tóxico, para lo cual una clínica compatible con repercusión hemodinámica y un estudio de imágenes con un colon patológicamente dilatado permiten hacer el diagnóstico.

A largo plazo, las infecciones sistémicas, la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias son complicaciones que se asocian a las EII y que pueden afectar no sólo la calidad de vida sino también la sobrevida de estos pacientes. Específicamente estos pacientes tienen un mayor riesgo de cáncer de colon, en especial los casos con colangitis esclerosante primaria, los con colitis extensa de más de 8 años de evolución o con colitis izquierda de más de 16 años de evolución. En estos casos se debe realizar un estudio endoscópico cada 1 a 2 años. Aunque el riesgo de linfoma hepatoesplénico, es mayor entre los usuarios de inmunomoduladores y anti TNF, en especial en los pacientes jóvenes y hombres; con uso combinado de éstos, su incidencia es muy baja (6 por 10.000 pacientes/año).

## Tratamiento de la enfermedad inflamatoria

Una de las principales medidas es la educación al paciente sobre su patología. Por la complejidad y polimorfo de las presentaciones de estas enfermedades se requiere

de un enfoque multidisciplinario. Si el paciente requiere de hospitalización, además del gastroenterólogo y del cirujano digestivo, es altamente recomendable que participen nutriólogos, psicólogos, psiquiatras, radiólogos y enfermeras. El tratamiento depende del grado de actividad y del fenotipo de la enfermedad (extensión y patrón de la enfermedad). También se debe considerar el potencial de crecimiento en niños y adolescentes, enfermedades coexistentes (manifestaciones extraintestinales), disponibilidad de los fármacos y los deseos del paciente. Otras consideraciones son el curso de la enfermedad, la frecuencia de los brotes, la respuesta a terapias previas y los efectos adversos. Los objetivos de la terapia son la inducción y la mantención de la remisión clínica, y cada vez con mayor evidencia, el concepto de curación de la mucosa.

### **Colitis ulcerativa**

En la fase activa de la enfermedad (crisis), los corticoides y/o 5-aminosalicílicos (5-ASA) sistémicos o tópicos, son la base del tratamiento. Los agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral (anti TNF), son una alternativa real y cada vez más importantes. En esta etapa, la Azatioprina o 6-Mercaptopurina se usan como agentes ahorradores de corticoides, pero pueden ayudar a inactivar la enfermedad en los casos corticorresistentes.

#### ***Crisis leve a moderada***

El tratamiento tópico de 5-ASA es efectivo para controlar la proctitis (supositorios 1 g/día) o la colitis izquierda (enemas 4 g/d o espuma 2 g/d). Los 5-ASA por vía oral asociados o no a terapia tópica, están indicados en las colitis extensas. Entre los 5-ASA tenemos la sulfasalazina y la mesalazina. La sulfasalazina en dosis de 3 a 4,5 g/d puede, además mejorar los síntomas articulares. Los efectos adversos más comunes son alergias, náuseas, cefalea y en los hombres una oligospermia reversible. La mesalazina (3 a 4 g/d), presenta menos efectos adversos, pero no mejora los síntomas articulares. Los corticoides en enemas ayudan a inactivar las CU distales y los orales (prednisona 40 a 60 mg/d) están indicados en los casos de mala respuesta al tratamiento con 5-ASA. Sin embargo, presentan frecuentes efectos adversos por lo que su duración debe ser acotada.

#### ***Crisis grave***

Estos pacientes deben estar hospitalizados para un manejo integral (hidratación, transfusión, soporte nutricional, etc.). Corticoides ev son la base del tratamiento: Metilprednisolona 60 mg ev/d o hidrocortisona 300 mg ev. En aquellos casos que los corticoides son inefectivos se puede utilizar anti TNF (Infliximab 5m/kg en infusión ev al inicio, 2 y 6 semanas) o ciclosporina (2 m/kg/d ev en infusión continua o vía oral en dos dosis, 8-10 mg/kg/día). Ambos tratamientos requieren de un estudio previo para descartar contraindicaciones (ver sección otras consideraciones) y los principales efectos adversos son la mayor frecuencia de infecciones. En pacientes con una actividad persistente se debe descartar una sobreinfección secundaria a *C difficile* y en pacientes con uso de corticoides o inmunomoduladores el CMV. Los antibióticos

tienen una utilidad limitada, pero están indicados en los casos de megacolon tóxico, sepsis, fiebre alta o marcada desviación izquierda en el hemograma. Una combinación de ciprofloxacino o cefalosporinas con metronidazol es la más utilizada.

### ***Tratamiento de mantención***

Está siempre indicada para evitar las reactivaciones. Los corticoides no juegan ningún papel en esta etapa. Los 5-ASA tienen plena indicación en esta etapa y la mesalazina (1,5 g a 3 g) es levemente mejor tolerada que azulfidine (2 a 3 g). En pacientes que se tornan refractarios o dependientes de los corticoides, o en aquellos que han usado ciclosporina o anti TNF, los inmunomoduladores como azatioprina (2-3 mg/Kg/día) o 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/Kg/día) deben ser utilizados para mantener la remisión con controles médicos frecuentes y hemogramas periódicos (ver sección otras consideraciones). Si el paciente usó anti TNF y presentó una respuesta, se recomienda mantenerlo en combinación con inmunomoduladores.

### ***Cirugía***

Las principales indicaciones de la cirugía en el período agudo son una colitis fulminante o un megacolon tóxico. Más frecuente es la indicación debida a falla al tratamiento médico y la aparición de displasia de alto grado o cáncer. En la actualidad, el tratamiento es la proctocolectomía con la realización de un reservorio ileal en Jota. La inflamación posterior del reservorio (reservoritis) se puede ver hasta en un tercio de los pacientes operados, siendo el tratamiento antibiótico el de primera elección.

## **Enfermedad de Crohn**

La suspensión del tabaco cuando el paciente fuma es fundamental para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Según la actividad de la enfermedad y el patrón (inflamatorio, estenosante o penetrante) se indican los tratamientos. Un alto porcentaje presenta un patrón inflamatorio inicial, y con el tiempo desarrollan una estenosis (fibrosis) o una perforación o fistula. Por esta razón es muy importante utilizar fármacos que modifiquen la historia natural de la enfermedad (inmunomoduladores y/o anti TNF) una vez inducida la remisión.

### ***Crisis leve a moderada***

En enfermedad de íleon o ileocólica, la inducción se logra con esteroides tópicos o sistémicos. Como primera opción debe utilizarse budesonida oral en esquema descendente, con una dosis inicial de 9 mg/día. Como alternativa puede utilizarse prednisona oral (0,75 a 1 mg/kg/día; máximo 60 mg/día) con pauta de descenso. El beneficio de mesalazina es limitado en pacientes con enfermedad ileal. En la enfermedad colónica, la mesalazina o azulfidine (4 g/día vía oral) son efectivos. Si no hay respuesta o la actividad es moderada, está indicado el uso de prednisona oral con pauta de descenso progresiva. Si no hay respuesta, se deberá usar anti TNF, con estudio previo (ver sección otras consideraciones). Los utilizados son Infliximab 5m/kg en infusión ev al inicio, 2 y 6 semanas, o adalimumab subcutáneo cada 2 semanas en dosis inicial de 160 mg y seguida por 80 mg y posteriormente 40 mg de mantención. Se deben descartar contraindicaciones previo al inicio del anti TNF (ver otras consideraciones).

### ***Crisis inflamatoria grave***

El paciente deberá hospitalizarse. El tratamiento de elección es el uso de corticoides endovenosos (hidrocortisona 100 mg cada 6-8 h o metilprednisolona 40-60 mg/día). La terapia anti TNF asociada de preferencia a inmunomoduladores, en base al esquema ya descrito es una opción válida, pero los costos limitan su accesibilidad por lo que su principal indicación es la corticorresistencia o corticodependencia (ver sección otras consideraciones). En pacientes con una actividad persistente se requiere descartar la presencia de *C. difficile* o en determinados pacientes el CMV. El uso de antibióticos debe considerarse sólo si se sospecha o confirma una complicación séptica. La cirugía es una alternativa útil en algunos pacientes por lo que debe ser considerada y discutida.

### ***Mantenión de la remisión***

Se recomienda dejar a los pacientes con inmunomoduladores tipo azatioprina 2-3 mg/kg/día oral, mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/día oral o metotrexato 25 mg/semanal/im o sc. Se recomiendan hemogramas seriados para evaluar el efecto del tratamiento y detectar supresión medular. La duración óptima del tratamiento no ha sido establecida, pero 4 años en remisión bajo tratamiento pareciera ser el tiempo mínimo. Si no hay respuesta, hay una pérdida de respuesta, o respondió a las dosis de inducción del anti TNF, están indicados para la mantención los anti TNF. Los 5-ASA en esta condición, tienen sólo indicación en la enfermedad de colon, con una eficacia muy limitada.

### ***Enfermedad de Crohn estenosante***

El tratamiento consistirá en esteroides (prednisona 0,75-1 mg/kg/d oral o hidrocortisona 300 mg/d ev o metilprednisolona 60 mg/d ev). Si hay compromiso de íleon y/o colon derecho, puede intentarse la Budesonida oral (9 mg/d). Los anti TNF son una alternativa, pero con resultados inciertos. Para el paciente con signos de complicación abdominal o con estenosis fijas, poco inflamatorias, estenosis únicas, de una longitud mayor de 4 cm o sin resecciones intestinales extensas previas, considerar la resección quirúrgica. Si las estenosis son múltiples, de corta extensión (menor de 4 cm), fibrosas, con resecciones extensas previas, evaluar dilataciones endoscópicas o estenoplastias (stricturoplastias) quirúrgicas. El inicio precoz de inmunomoduladores, con un estudio previo en el esquema ya descrito, asociado o no a anti TNF (ver sección otras consideraciones), es importante para intentar evitar una reactivación o recurrencia de la enfermedad.

### ***Enfermedad de Crohn fistulizante (no perianal)***

Es importante identificar la anatomía y posibles complicaciones (abscesos), mediante TAC o RNM. El tratamiento consiste de antibióticos (quinolonas o cefalosporinas con metronidazol ev) y cirugía, especialmente frente a fistulas enterocutáneas, enterovesicales o entero-enterales sintomáticas. En fistulas entero-enterales asintomáticas se puede tomar una conducta expectante. Evitar el uso de corticoides o anti TNF en especial si existen abscesos, pero en casos de extensa inflamación o estenosis de alto grado se puede intentar un tratamiento corto de corticoides o anti TNF, mientras se espera la cirugía. Cuando existe un absceso intrabdominal, además

de los antibióticos y según la experiencia del centro se puede realizar un drenaje percutáneo o quirúrgico.

### **Tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal**

Usar antibióticos tipo ciprofloxacino y/o metronidazol. En caso de absceso, drenarlo quirúrgicamente. La terapia depende si se trata de fístulas simples o complejas, determinado por RNM, endosonografía y evaluación bajo anestesia por el coloproctólogo. La terapia biológica asociada a inmunomoduladores y la instalación de sedales por el cirujano, es la primera línea de terapia en el caso de las fístulas complejas.

### **Otras consideraciones terapéuticas**

*Dietas elementales* líquidas vía oral y especialmente vía sonda nasogástrica o enteral es un buen apoyo terapéutico. En aquellos casos con contraindicación al uso de la vía enteral (obstrucción, fístulas o abscesos importantes), la vía parenteral es la opción. El aporte de minerales como calcio y/o hierro y vitaminas, puede ayudar bastante a estos pacientes.

*Profilaxis* contra la trombosis venosa es necesario con heparina de bajo peso molecular o medias compresivas, al igual que evaluaciones dermatológicas, ginecológicas, del estado óseo y del nivel de vitamina D periódicos para prevenir cáncer de piel, cervicouterino, osteoporosis y osteomalacia.

*Previo al uso de inmunomoduladores* (Azatioprina, 6-mercaptopurina) se recomienda determinar la actividad de la enzima TPMT (tiopurinametiltransferasa) para evaluar el riesgo de supresión medular precoz por estos fármacos. Se recomienda evaluar con serología la necesidad de inmunización para VHA y VHB, con IgG anti VHA, HBs Ag, Anticore total VHB y/o Anti HBs. Se recomienda previo al inicio, vacunar contra neumococo, influenza estacional anual y eventualmente contra VHA y/o VHB, y contra *Herpes zoster* en mayores de 50 años.

*Previo al uso de terapia biológica* se debe realizar una cuidadosa historia para evaluar el riesgo de tuberculosis latente, así como una radiografía de tórax AP y lateral, PPD y de preferencia un IGRA (Interferón-Gamma Release Assays), denominados QuantiFERON-TB o ELISpot, los que están disponibles en algunos laboratorio de nuestro país. Además, se debe descartar la presencia de VIH, VHB y VHC. Se deberá vacunar contra neumococo, influenza estacional anual y eventualmente contra VHA y/o VHB y contra *Herpes zoster* en mayores de 50 años.

En relación al *embarazo* se recomienda que la paciente se embarace en un momento de inactividad de la enfermedad y no suspenda los fármacos durante el embarazo. Las excepciones a esto son la ciclosporina, el metotrexato, la talidomida los que están contraindicados y evitar durante el último trimestre los tratamientos anti TNF.

Se recomienda objetivar *curación de la mucosa* mediante estudios endoscópicos en los pacientes con EII, especialmente en los con enfermedad de Crohn, y con mayor énfasis en los operados.

En los casos de *EC refractarios* a los tratamientos previos, considerar metotrexato, talidomida, natalizumab, tacrolimus y trasplante de médula ósea.

## Referencias

1. Bär F, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1699-706.
2. Bebb J, Scott B. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 143-9
3. Danese S, Colombel J, Peyrin-Biroulet L, Rutgeerts P, Reinisch W. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis - past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 855-66.
4. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin *versus* infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-15.
5. Ford A, Bernstein C, Khan K, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-9.
6. Kruis W, Kiudelis G, Rác I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233-40.
7. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
8. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-97.
9. Sandborn W, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with Infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
10. Sands B, Anderson F, Bernstein C, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.

---

# PÓLIPOS COLÓNICOS: UNA FORMA PARTICULAR DE LESIONES ELEVADAS

---

*Dr. Eduardo Maiza Rodríguez*

## **Introducción**

Este capítulo resume el estado actual del conocimiento de las lesiones superficiales del colon (LSC), que incluyen los pólipos colónicos, considerando los conceptos propuestos por la escuela japonesa, los consensos de París (oriente-occidente), incluyendo información más reciente sobre las lesiones festoneadas.

En Chile, el cáncer de colon continúa aumentando (ver capítulo). Al ser precedido, por lesiones visibles, la profilaxis secundaria del cáncer colorrectal es la resección de ellas. La profilaxis primaria es el estilo de vida sana.

## **Definiciones**

Los pólipos son masas circunscritas de tejido, nacidas de la mucosa, que se proyectan hacia el lumen intestinal, sin incluir, a las originadas en otras capas colónicas, que son histológicamente heterogéneas y no necesariamente neoplásicas.

Al referirse a pólipos, excluimos las lesiones no protruyentes, planas y deprimidas, que son protagonistas indiscutidas de las lesiones olvidadas o no visualizadas en una colonoscopia. Todas en adelante serán llamadas Lesiones Superficiales del Colon (LSC), es decir, aquellas surgidas de la mucosa, que se extienden hasta la submucosa.

## **Clasificación morfológica (Clasificación de París)**

Macroscópicamente las LSC (Tabla 1) son clasificadas como 0, agregándose el número romano I, II o III, si se elevan más de 2,5 mm; o elevan o se deprimen menos de 2,5 mm; si son francamente deprimidas (mayor de 2,5 mm). El tipo III no existe en colon.

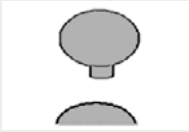
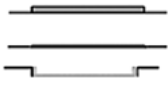

La clase 0-I se subdivide en p y s, dependiendo si son pediculadas o sésiles. La II se subdivide en IIa, IIb y IIc, si se elevan menos de 2,5 mm, si son estrictamente planas o se deprimen menos de 2,5 mm. Esta clasificación permite combinaciones de los subtipos, siendo las más frecuentes: IIa + IIc, o IIc + IIa.

Debe insistirse que los pólipos colónicos son sólo un tipo de las lesiones superficiales del colon.

Las LSC son el primer escalón, al continuarse con la clasificación de los tumores avanzados (Borrmann, Dukes), que incluye los cánceres polipoideos, que comprometen más allá de la submucosa (ver capítulo de cáncer de colon).

Kudo analizó los orificios glandulares en la superficie de las LSC, dando origen al patrón de Kudo o “*pit pattern*”, cuya correcta aplicación nos acerca a un diagnóstico histológico. Define 5 patrones, siendo los extremos el tipo I, normal y el V, francamente

**Tabla 1. Clasificación macroscópica de las lesiones superficiales del colon**

|   |   |                                |
|---|---|--------------------------------|
| <p>• <b>0-I Protruidas</b></p> <p>p = pediculadas<br/>s = sésiles</p>                                 |  | <p>↑</p> <p>&gt; de 2,5 mm</p> |
| <p>• <b>0-II No protruidas ni excavadas</b></p> <p>a = elevadas<br/>b = planas<br/>c = deprimidas</p> |  | <p>↕</p> <p>&lt; de 2,5 mm</p> |
| <p>• <b>0-III Deprimidas (no sobrepasa submucosa)</b></p>   |  | <p>↓</p> <p>&gt; de 2,5 mm</p> |

canceroso (Tabla 2). Al reconocer los tipos III y IV, podemos afirmar, con alta seguridad, su naturaleza neoplásica y con menor certeza su carácter maligno. Su uso requiere entrenamiento en cromosocopia y magnificación.

**Clasificación histológica**

Los pólipos se dividen según su potencial maligno en neoplásicos o adenomas y no neoplásicos (Tabla 3). Los adenomas según aspecto al microscopio son tubulares, vellosos o túbulo-vellosos, si están conformados por estructuras glandulares tubulares, digitiformes o por ambas. El porcentaje de elementos tubulares o vellosos nos permitirá llamarlos tubulares (menor del 25%), túbulo-vellosos (hasta 74%) o vellosos (75% o más). Los más frecuentes son los primeros (70-85%) y menos del 5% lo constituyen los últimos. Los vellosos tienen mayor potencial de degeneración maligna.

Las lesiones festoneadas o aserradas, constituyen un grupo particular de lesiones, por la complejidad histológica, la mayor agresividad histológica y el potencial maligno en el corto plazo. Histológicamente se dividen 3 subgrupos: hiperplásticos, aserradas propiamente tal (con o sin displasia) y los adenoma aserrados. Estos se diferencian por sus características histológicas y por la extensión de la zona proliferativa, que se originarían en cambios epigenéticos en los genes responsables de la proliferación y diferenciación celular.

En occidente, las alteraciones mucosas y celulares son denominadas displasia o adenoma, si surgen de lesión plana o protruida, siendo el grado de las alteraciones graduadas en bajo y alto grado. Estas definiciones han causado las mayores diferencias entre oriente y occidente, por ello el consenso de Viena, propuso reemplazar los términos adenoma y displasia, por el de neoplasia intraepitelial (NIE), si alcanzaban hasta la muscular de la mucosa.

Tabla 2. Patrón de orificios glandulares de Kudo o "pit pattern"



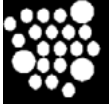


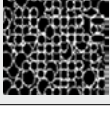
| Tipo          | Característica de orificios glandulares colónicos | Tamaño (mm) | Esquema   | Histología  |
|---------------|---|-------------|---|---|
| I             | Redondos regulares                                | 0,02        |  | Colon normal  |
| II            | Estrellados o papilares                           | 0,02        |  | 70% Hiperplástico<br>30% Adenomas                               |
| III S (short) | Redondos tubulares más pequeños que tipo I        | 0,01        |  | 86% Adenomas<br>13% Carcinomas                                  |
| III L (large) | Tubulares largos                                  | 0,09        |  | 93% Adenomas<br>4,2% Carcinomas                                 |
| IV            | Surcos o giros (encefalopideo)                    | 0,032       |  | 75% Adenomas<br>22% Carcinomas                                  |
| V             | (I = irregular)<br><br>(N = no estructurado)      |             |  | 61% Carcinomas<br>39% Adenomas<br>93% Carcinomas<br>7% Adenomas |

Tabla 3. Clasificación histológica de los pólipos colorrectales esporádicos

|                |   |
|----------------|---|
| No neoplásicos | Hiperplásticos<br>Inflamatorios<br>Juveniles<br>Linfoides |
| Neoplásicos    | Adenomas<br>DALM  |

DALM: Displasia asociada a lesión o masa. Adenoma = neoplasia intraepitelial según clasificación de lesiones superficiales

En el término displasia de alto grado, se incluyen los conceptos de las antiguas clasificaciones (carcinoma *in situ*, intramucoso o focal), denominaciones que deberían desaparecer, en favor de NIE de alto grado, para evitar tratamientos excesivos o confusiones, reservando el término de carcinoma sólo para las lesiones invasoras.

Las NIE de alto grado y los carcinomas invasores (más allá de la *muscularis mucosae*) son el 7 y 3% de las lesiones diagnosticadas en estudio de pesquisa, siendo su potencial metastático a ganglios regionales mayor, a medida que se acercan a la muscular propia. Pero en la submucosa proximal (sm 1) es casi nula (1%); en cambio, en el segmento medio y en el más próximo a la muscular propia (sm2 y sm3) es 6 y 14%, respectivamente. El potencial maligno se incrementa a medida que la lesión crece en extensión y en profundidad, aumentando la distorsión glandular y el grado de displasia, siendo más importante a partir de 1 cm.

La distorsión de las glándulas compromete la vasculatura circundante, las que se observan con técnicas electrónicas, NBI (narrow band images) y FICE (flexible spectral imaging color enhancement), que al seleccionar una longitud de onda, emitida o reflejada en la mucosa iluminada, resaltan los vasos sanguíneos que siguen la deformación estructural glandular, deduciendo el grado de evolución hacia neoplasia maligna. Existen varias clasificaciones, que observan las alteraciones del grosor y forma de los vasos subepiteliales, como también, si es un fenómeno local o generalizado en el segmento explorado.

## **Histogénesis**

La histogénesis de una NIE y la posterior aparición de un cáncer a partir de un tejido sano, depende de la asociación e interacción de tres fenómenos: inestabilidad cromosómica, inestabilidad microsatélite y predominancia de pro-oncogenes.

La inestabilidad cromosómica depende de la pérdida de los dos alelos de los genes APC, DCC y del p53, los que suprimen la existencia de tumores. La inestabilidad microsatélite genética se refiere a la incapacidad de reparar el DNA, por la expresión de al menos 4 genes (msh2, mlh1, etc.), que causan el fenotipo RER o del error replicativo. Finalmente la aparición de un oncogen Ki-ras que es un promotor de tumores. La secuencia parece ser la mutación de APC, Ki-ras, DCC y P53, pero el orden puede variar. En los pólipos aserrados debieran considerarse fenómenos de hipermetilación y mutación de genes BRAF.

## **Clínica**

Las LSC son frecuentemente asintomáticos y habitualmente el hallazgo de un examen solicitado por pesquisa u otro motivo.

Cuando son sintomáticos, miden al menos 1 cm, manifestándose por hemorragia silenciosa o visible. Las lesiones mayores como las vellosas producen emisión de mucosidades e hipokalemia, más raramente aún, pujo y dolores abdominales. La exploración física en general es normal, salvo en síndromes como el Peutz-Jeghers, donde se observa pigmentación mucocutánea.

## **Diagnóstico**

El examen de elección es la colonoscopia completa que explora hasta el ciego, ya que el 40% de las lesiones se localizan en zonas proximales al ángulo esplénico.

En alrededor del 1%, este examen no es completo o por otras razones no es factible practicarlo, y en esos casos está indicada la colonografía por tomografía computada, que detecta lesiones mayores de 6 mm. Como último recurso, debiera hacerse, una enema baritada de doble contraste; en ambas no se pueden tomar biopsias.

La colonoscopia es más eficaz y sensible, detectando más lesiones y de menor tamaño, pudiendo resecarlas de inmediato. En EE.UU., se ha propuesto la rectosigmoidoscopia más enema baritada, opción que en Chile es de mayor costo y no resolutive, obviando las lesiones planas.

Las lesiones 0-I en general son más fáciles de ver. En cambio las 0-II, también llamadas “planas” son tenues, requieren de observación cuidadosa, en un ambiente limpio. Frente a una alteración tenue de la mucosa el uso de cromosocopia con índigo carmín al 0,2-0,4%, o electrónica (FICE o NBI), mejora la delimitación y caracterización según patrón de Kudo.

Especial mención debe hacerse de las lesiones aserradas, dado que pueden presentarse en forma clásica como lesión 0-I o 0-II, con potencial maligno demostrado, excepto para las formas hiperplásicas limitadas al colon izquierdo. Debieran sospecharse en las 0-II, de cualquier tipo, de 5 mm o mayores, que tenga anillo de detritus, secreciones removibles o nodularidad en su superficie, pérdida de patrón vascular con venas gruesas amputadas en la periferia o alteración de los pliegues colónicos. Son lesiones generalmente ubicadas en colon derecho y su detección está fuertemente determinada por la acuciosidad de la exploración, representada por el tiempo de retiro mayor de 10 minutos.

## Evolución y tratamiento

Las lesiones superficiales neoplásicas del colon, se presentan esporádicamente o en un contexto hereditario o sindromático (Tabla 4). Se estima que una lesión elevada mayor de 1 cm, demora 7 años en malignizarse, el que puede ser menor en las planas y deprimidas, especialmente en las aserradas. La evolución es alterada por la polipectomía, evitando el desarrollo de un cáncer colorrectal. Esta es la profilaxis secundaria confirmada por diversos estudios poblacionales.

El tratamiento de elección es la polipectomía endoscópica, que consiste en “lacear” la lesión y seccionarla mediante un asa de electrocoagulación. La técnica puede ser polipectomía simple o mucossectomía. En la última se inyecta suero fisiológico con o sin adrenalina en la base de la lesión para solevantarla, cortando con el asa, extrayendo

**Tabla 4. Clasificación de las poliposis colorrectales hereditarias**

|                      |  |
|----------------------|--|
| No neoplásico        | Poliposis hiperplásticos<br>Poliposis juvenil<br>Síndrome de Peutz-Jeghers (con potencial maligno) |
| Pólipos neoplásicos  | Poliposis hereditaria de cáncer colorrectal  |
| Poliposis neoplásica | Poliposis familiar<br>Síndrome de adenomas planos  |

una superficie mayor con menor riesgo. Se indica en lesiones de hasta 3 cm; en las llamadas lateralmente extendidas mayores, se debe practicar una disección submucosa, en que se inyecta glicerol-ácido hialurónico en la submucosa, disecándose toda la lesión con cuchillos endoscópicos especialmente diseñados. Esta técnica requiere de entrenamiento mayor, puesto que tiene tasas de perforación de hasta 7%.

La pieza reseca y recuperada íntegramente, debe ser estudiada histológicamente para determinar su benignidad. Si existe foco de malignidad, debe precisarse si la exéresis fue completa en extensión y profundidad y alejada del borde de sección (al menos 1 mm al microscopio). Además, debe detallarse grado de diferenciación (si es indiferenciado, mayor probabilidad de metástasis regional metacrónica), compromiso vascular o linfático y “*budding*” (islotas de células indiferenciadas en el frente de crecimiento del tumor). La presencia de uno de estos factores independientes existe en el 21% de metástasis regionales, que aumenta a 36% si están los 3 factores. En ausencia de estos criterios de gravedad, el riesgo de metástasis regional es de 1%, siendo la resección endoscópica el único tratamiento recomendado. Las lesiones de 4 a 5 cm, deben ser resecadas por disección submucosa en un bloque y no por resección en parcialidades (“*piece meal*”), ya que tiene alto riesgo de dejar tejido neoplásico residual, o que el análisis de anatomía patológica sea insuficiente e incompleto.

Por el contrario, la colectomía debe plantearse si se trata de un cáncer invasor (más allá de sm2), valorando el riesgo de la resección colónica electiva *versus* el de la persistencia de metástasis regionales (1,5% en sm1, 6% en sm2 y 14% en sm3).

La resección con pinza de lesiones elevadas no erosionadas, menores de 5 mm, no es una conducta adecuada, por cuanto puede dejar residuos en 40% y el riesgo de tener un cáncer intramucoso es de 0,1%; y la displasia de alto grado de 1 a 2%. En las erosionadas, la posibilidad de tener un cáncer es de 9%. En rigor debiera hacerse con asa sin electrocoagulación o bien, usar pinza de electrocoagulación, que con la técnica adecuada no tiene mayores riesgos.

## Vigilancia

Posterior a una polipectomía, en colonoscopias realizadas al año y a los 3 años, se encuentran pólipos entre 28 y 42% de los casos, más pequeños y con displasia más leve. Por ello, se recomienda luego de una limpieza de pólipos, una colonoscopia de control a los 3 años y si ella es negativa, repetirla a los 10 años (con perfil de riesgo promedio) o 3 a 5 años en casos de alto riesgo. El perfil de riesgo se detalla en capítulo de cáncer colorrectal.

Es necesario ser más agresivo cuando los pólipos resecados son de carácter vellosos.

Los enfermos con familiares de primer grado y en los que una primera colonoscopia no mostró pólipos, deben ser reexaminados a los 5 años. En estudios recientes se ha demostrado que hasta 16% de los pólipos pueden no ser diagnosticados por un endoscopista experimentado, por lo que es preferible, después de un primer examen, repetirlo al año y luego seguir la recomendación internacional. Esta tasa depende del tiempo de retiro del endoscopio (al menos 10 minutos), de calidad de la preparación y de la acuciosidad del endoscopista (Tabla 5).

Los enfermos con pancolitis ulcerosa deben ser examinados luego de 8 a 10 años de enfermedad, con colonoscopia cada 1 a 2 años, buscando lesiones intraepiteliales, ayudado de tinción con azul de metileno.

### Casos especiales

En la literatura se ha considerado como objetivo en los estudios de tamizaje la existencia del adenoma avanzado, definido como aquellos > 10 mm, de carácter vellosos asociado a displasia de alto grado y 2 o más lesiones en el colon. Esta definición es ambigua especialmente en lo relativo al grado de displasia y al componente vellosos, estos últimos con un grado de subjetividad mayor y discordancia entre patólogos.

Por ello, se ha preferido simplificar según riesgo, considerando el tamaño y el número de lesiones, definiendo a los de bajo riesgo como aquellos con dos pólipos menores de 10 mm. Los de riesgo intermedio, con 3-4 adenomas menores de 10 mm o hasta 2 adenomas mayores de 10 mm. Los de alto riesgo tienen más de 5 adenomas menores de 10 mm y 3 o más, mayores de 10 mm (NICE clinical guidelines 2011).

Las lesiones más pequeñas con displasia de alto grado, deberían ser re-evaluadas a los 3-6 meses.

Las lesiones superficiales mayores de 2 cm, deben seguirse igual que si fuesen vellosos.

Las lesiones superficiales que comprometen más allá de la *muscularis mucosae*, hasta sm1, pueden ser resueltas por endoscopia si son diferenciadas, no hay compromiso linfático, ni vascular del pedículo. En el caso de invasión del pedículo, debe haber al menos 1 mm de tejido sano (al microscopio), antes del borde de

Tabla 5. Sugerencia de conductas en relación con LSC

| Categoría de riesgo  | Conducta   |
|--|--|
| <b>En rectosigmoidoscopia</b>  |  |
| Lesión hiperplásica  | No colonoscopia completa salvo sospecha de pólipo aserrado. EB (-)     |
| Adenoma o displasia  | Colonoscopia completa y polipectomía de todas las lesiones             |
| <b>En colonoscopia según número y extensión</b>                          |  |
| Hasta dos de bajo grado  | Colonoscopia a los 5 años, considerar preparación y factores genéticos |
| > 3 lesiones<br>> de 1 cm<br>Carácter vellosos<br>Lesiones de alto grado | Colonoscopia a los 3 años  |
| Lesiones vellosas mayores de 2 cm  | Colonoscopia de 3 a 6 meses hasta resección completa                   |
| <b>Lesiones avanzadas sm3</b>  | Cirugía resectiva clásica  |
| <b>Lesiones avanzadas submucosa hasta sm1 y ¿sm2?</b>                    | Colonoscopia a los 2 a 6 meses   |

**Tabla 6. Vigilancia de lesiones aserradas**

| Riesgo paciente | Riesgo post colonoscopia |        |        |       |
|-----------------|--------------------------|--------|--------|-------|
|                 | Colon. negativa          | Bajo   | Medio  | Alto  |
| Bajo            | No seguir o 5 años       | 5 años | 3 años | 1 año |
| Medio           | 3 años                   | 3 años | 3 años | 1 año |
| Alto            | 3 años                   | 3 años | 3 años | 1 año |

sección. Cuando son sésiles y se sospecha invasión inequívoca de la submucosa (no se elevan al inyectar suero en submucosa), se sugiere tratar por cirugía abierta, salvo contraindicación. En la Tabla 5 se resumen las conductas habituales.

Las lesiones aserradas son re-examinadas en función al riesgo de los pacientes y al riesgo determinado posterior al procedimiento (Tabla 6).

## Prevención

La profilaxis primaria es un estilo de vida saludable, lo cual disminuye la incidencia de cánceres colorrectales, ello incluye no fumar, ingerir una dieta pobre en materias grasas, hipocalórica, rica en frutas y verduras. La quimiopprofilaxis se intenta hace varios años, iniciándose con Sulindaco y ácido acetilsalicílico, los que demostraron disminuir la incidencia de pólipos y de cáncer colorrectal, pero la existencia de importantes efectos colaterales han hecho desestimar su uso de rutina. Los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la cox-2 selectivos, son eficaces, pero no se deben usar por sus graves efectos adversos cardiovasculares como el infarto al miocardio.

## Referencias

1. O'Brien M, Winawer S, Zauber A, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98: 371-9.
2. Winawer S, Zauber A, O'Brien M, et al. The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup. *Cancer* 1992; 70 (Suppl 5): 1236-45.
3. Maiza E. Clasificación de París de las lesiones superficiales del tracto digestivo *Gastroenterol latinoam* 2011; 22: 123-6.
4. Hurlstone D, Cross S, Adam I, et al. Efficacy if high magnification chromoscopy colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut* 2004; 53: 284-90.
5. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37: 570-8.

6. Participants in the Paris workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (suppl): S3-43.
7. Kudo S, Rubio C, Texeira R, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33: 367-73.
8. Levin B, Lieberman D, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US multi-society task force on colorectal cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 30-60.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. NICE clinical guidelines, 118. London, United Kingdom, 2011.
10. Rex D, Ahnen D, Baron J, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315-29.



---

# CÁNCER DE COLON Y RECTO

---

*Drs. Christian Jensen Benítez y Pablo Cortés González*

## **Epidemiología**

Enfermedad prevalente en los países desarrollados, en Chile, según datos del Ministerio de Salud, la mortalidad por cáncer de colon (CC), ha aumentado entre 1990 a 2010, desde 3,7 a 8,0 casos por 100.000/hab y la de cáncer rectal (CR) de 1,2 a 2,5 casos por 100.000 en el mismo período. Actualmente, en hombres, el CC ocupa el cuarto lugar como causa de muerte por tumores malignos, con tasa total de 7,8 (CC + CR la tasa es de 10,5); y en las mujeres, en similar lugar, con tasa de 8,1 y sumado al CR es de 10,4 casos por 100.000 habitantes. Esta situación no es igual en el mundo, existiendo una disminución de la incidencia en los países desarrollados con programas de pesquisa, hasta tasas muy bajas en países del tercer mundo.

## **Etiología**

Existen evidencias que involucran a distintos oncogenes, los que serían responsables de cambios en la secuencia adenoma carcinoma. Ellos son APC, K-ras, DCC (deleciones en el cromosoma 18q) y p-53. Además, participan en el proceso otros genes que se relacionan con la inestabilidad microsatélite (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 y MSH6). También en las poliposis atenuadas de colon está involucrado el gen MYH. Algunas de estas alteraciones genéticas, no sólo están relacionadas con la génesis del cáncer, sino que además, influyen en la evolución, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

## **Etiopatogenia**

Se ha intentado identificar factores ambientales que se relacionen con el CC y CR. Las evidencias no son absolutamente concluyentes. Entre ellos, los con efecto protector la dieta rica en fibra, AINEs (Aspirina ©), calcio, ejercicio físico, vitaminas A, D, E y las estatinas. En cambio, tendrían efecto deletéreo la obesidad, la ingesta de alimentos ricos en grasa animal, alimentos con alto contenido en colesterol, el alcohol (cerveza) y el consumo de alimentos preservados ahumados o conservados en sal o salmuera.

## **Detección precoz del cáncer colorrectal**

La mayor parte de los cánceres de colon y recto se diagnostican en la fase sintomática. Es deseable hacer el diagnóstico precoz mediante pesquisa en la población, en grupos asintomáticos y de riesgo promedio (tamizaje). En el grupo de personas de riesgo aumentado se habla de vigilancia.

### ***1. Grupos de riesgo aumentado de presentar un cáncer colorrectal***

- a. Pacientes que ya tuvieron un cáncer de colon o recto.
- b. Parientes consanguíneos en primer grado de un enfermo con CC o recto, o de un paciente tratado por pólipos adenomatosos bajo los 50 años.
- c. Portadores de enfermedades genéticas como: poliposis familiar del colon, poliposis atenuada del colon, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, HNPCC o síndrome de Lynch I o Lynch II (cáncer colorrectal hereditario no poliposo), síndrome de Peutz Jeghers, poliposis colónica juvenil y poliposis juvenil familiar.
- d. Portadores de Enfermedades inflamatorias intestinales (EII).
  - Colitis ulcerosa idiopática (CUI), de más de 10 años de evolución y con compromiso extenso (pancolitis). Mayor riesgo en pacientes que además, evolucionan con colangitis esclerosante primaria, con comienzo en edades tempranas y con “back wash ileitis” (en discusión).
  - Enfermedad de Crohn. En especial en pacientes con segmentos intestinales excluidos.

### ***2. Grupo de riesgo promedio***

El resto de la población se considera de riesgo promedio. Las recomendaciones de pesquisa en la población fueron elaboradas en EEUU y no reflejan necesariamente la realidad de nuestro país.

## **Tamizaje**

En la población general, de riesgo promedio, a partir de los 50 años de edad. En la actualidad el gold standard es la colonoscopia completa, cada 10 años, si no demuestra adenomas de colon. En caso de demostrar pólipos adenomatosos, la sugerencia de vigilancia depende del número y grado de displasia de las lesiones resecaadas endoscópicamente (ver capítulo correspondiente).

Otras opciones de tamizaje son:

1. Examen clínico anual con tacto rectal.
2. Test de hemorragias ocultas en deposiciones, efectuado anualmente. Existen distintos test disponibles, con sensibilidad y efectividad variables (50 a 90%). Por ejemplo Hemocult I y Hemocult II, se prefiere un test de alta sensibilidad.
3. Rectosigmoidoscopia flexible cada 5 años (en discusión).

## **Vigilancia**

En personas de riesgo elevado la vigilancia debe comenzar a los 40 años o si el caso índice era de menor edad al momento del diagnóstico, diez años antes de la edad de diagnóstico.

### ***Colonoscopia completa***

Si el resultado es negativo debe repetirse a los tres años. Si nuevamente es negativo, una vez cada cinco años.

Los enfermos ya operados de un cáncer colorrectal también constituyen población

de riesgo, pero están sometidos a seguimiento postoperatorio durante 5 años. Sin embargo, cuando presentan un segundo primario, lo hacen en promedio nueve años después del primer cáncer. Es decir, terminado el seguimiento, deberán continuar en vigilancia como población de riesgo elevado.

### ***Vigilancia en miembros de familias con alteraciones genéticas***

*Poliposis familiar del colon (FAP, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot)*

1. Colonoscopia anual desde los 10-12 años y si es negativa, hasta los 40 años. Si es positiva y aparecen pólipos debe discutirse el momento de la cirugía.
2. Consejería genética.
3. Estudio de la mutación del gen APC.

*HNPCC-síndrome de Lynch I y II*

1. Análisis genético y test para determinación de anomalías genéticas: inestabilidad microsatelital.
2. Colonoscopia completa desde los 20-25 años, cada 3 años. Algunos autores recomiendan que desde los 40-45 años sea hecha anualmente.
3. Pesquisa anual de cáncer de ovario y endometrio desde los 25-35 años.

*En enfermos con EII*

*Portadores de CUI.* Colonoscopia completa a los 10 a 12 años de evolución, con biopsias escalonadas de cuatro cuadrantes cada 10 centímetros. Si es negativa para displasia, repetirla cada 1-3 años. Si es positiva para displasia de alto grado, se indica cirugía. No se debe esperar a diagnosticar cáncer con biopsias endoscópicas en estos pacientes.

Enfermedad de Crohn del colon y recto. Se conoce de su mayor riesgo. En especial en pacientes con larga evolución y con segmentos excluidos o con operaciones de derivación interna (*by pass*).

*Otras enfermedades por pólipos*

Vigilancia en parientes consanguíneos directos de casos con síndrome de Peutz Jeghers conocido: los pólipos hamartomatosos se encuentran en el intestino delgado entre 60 a 95% de los casos, pero pueden existir en el colon en 60% y en el estómago en 50%. El riesgo de CC y recto está aumentado por transformación adenomatosa de los hamartomas.

*Poliposis colónica juvenil*

Corresponde a individuos con > 10 pólipos hamartomatosos. Un tercio de ellos posee historia familiar de al menos un consanguíneo de primer grado con lesiones similares; entonces se habla de poliposis juvenil familiar.

### **Diagnóstico en casos con sintomatología**

Lamentablemente la mayor parte de los casos consultan en etapas avanzadas.

En el cuadro siguiente aparecen los elementos clínicos fundamentales en los tres tipos de cáncer que nos permiten deducir las formas típicas de presentación.

| Cáncer de       | Diámetro | Contenido | Tu. más frecuente  | Función del segmento          |
|-----------------|----------|-----------|--------------------|-------------------------------|
| Colon derecho   | mayor    | líquido   | vegetante          | absorbe H <sub>2</sub> O y Na |
| Colon izquierdo | menor    | sólido    | anular estenosante | forma deposiciones            |
| Recto           | mayor    | formado   | anular o ulcerado  | cámara de evacuación          |

### ***Cáncer de colon derecho***

Diarrea crónica, sangrado microscópico, anemia hipocroma, compromiso de estado general (astenia, adinamia, anorexia, edema), masa palpable en fosa ilíaca derecha, dolor localizado y permanente por infiltración neoplásica. En casos con compromiso duodenal se agregan vómitos alimentarios y biliosos. Excepcionalmente vómitos con aspecto fecaloídeo por fistulización al duodeno.

### ***Cáncer de colon izquierdo***

Alteración del tránsito intestinal hacia la constipación o a la diarrea con o sin alternancia, alteración de la forma de las deposiciones (acintadas), sangre macroscópica con las deposiciones (hematoquezia), dolor abdominal tipo cólico que habitualmente se alivia al evacuar gases y/o deposiciones.

### ***Cáncer del recto***

Proctorragia, con sensación de pujo y tenesmo rectales (sensación de defecación incompleta), dolor pelviano bajo o perineal, aumento de la frecuencia de evacuaciones y cambio en la forma de las deposiciones.

Es necesario tener presente la posibilidad de compromiso directo de otros órganos, destacando el compromiso de la vía urinaria a nivel ureteral (hidroureteronefrosis) o bien a nivel de la vejiga (neumatúria/fecalúria). Otras formas de presentación: obstrucción intestinal baja, perforación cubierta (puede ser al retroperitoneo) con un cuadro de absceso, perforación libre (al peritoneo) con una peritonitis, fistulización a otros órganos, carcinomatosis peritoneal, síndrome ascítico.

## **Diagnóstico**

### ***1. Colonoscopia***

Es el mejor examen para llegar al diagnóstico del CC y CR, además de permitir la toma de biopsias para la confirmación histológica.

### ***2. Tacto rectal***

Debe considerarse parte obligada de todo examen físico. Permite examinar los últimos centímetros del recto y el conducto anal y además, conocer la calidad de las deposiciones que están en la ampolla (sangre macroscópica).

### ***3. Radiología***

Estudio del colon y recto con medio de contraste. Enema baritada: se reserva su uso para aquellos pacientes en los que fue imposible realizar una colonoscopia completa en el estudio preoperatorio, como método complementario para descartar

la existencia de lesiones neoplásicas sincrónicas en el segmento de colon proximal al tumor. Pueden existir neoplasias malignas sincrónicas hasta en 4% de los casos estudiados. Signos radiológicos: lesión de comienzo y término abrupto, con pérdida del relieve mucoso, lesión en coronta de manzana. Defectos de llenamiento lumbinales. Existencia de lesiones satélites. Existencia de trayectos fistulosos que comunican el lumen intestinal con otros segmentos del colon o bien con otros órganos como la vejiga o el intestino delgado.

En la actualidad se ha incorporado la colonografía virtual como otra herramienta de estudio con una adecuada sensibilidad y especificidad, especialmente en lesiones mayores de 1 cm.

#### **4. Búsqueda en las deposiciones de material nuclear de células neoplásicas**

Está disponible comercialmente y se basa en la presencia de gran cantidad de material genético correspondiente a células neoplásicas. Su positividad no indica el nivel del tubo digestivo donde se asienta el cáncer.

### **Histología**

Sobre el 95% son adenocarcinomas. Pueden presentar distintos grados de diferenciación celular, con o sin producción de mucina. Un elemento de mal pronóstico es la aparición de diferenciación mucinosa y la existencia de células en anillo de sello. La ploidía puede objetivarse (sin utilidad clínica aún) mediante la citometría de flujo.

Dentro de los diagnósticos diferenciales hay que mencionar los linfomas no Hodgkin, los carcinoides o tumores neuroendocrinos, los melanomas, los sarcomas y los GIST.

### **Etapificación**

En la actualidad se ha impuesto ampliamente en todo el mundo la clasificación TNM (Tabla 1). Para una adecuada etapificación preoperatoria y agrupación según Estadío o Etapa de la American Joint Committee on Cancer (Tabla 2), es necesario el estudio de diseminación con imágenes, principalmente:

1. Tomografía axial computada (TAC) de abdomen y pelvis, TAC de tórax.
2. Endosonografía rectal.
3. Resonancia magnética (RM) pelviana.
4. Tomografía por emisión de positrones (PET Scan). Su uso actual en etapificación no es de rutina, sólo en casos aislados.

### **Pronóstico**

La supervivencia global del CC y recto durante décadas ha sido de 50% a cinco años. En la medida que programas de tamizaje y pesquisa precoz del CC y recto se han implementado de manera eficaz, la composición porcentual de las distintas etapas ha comenzado a cambiar, existiendo más casos en etapas I y II. Con esto, la supervivencia global ha comenzado a superar positivamente la cifra tradicional de 50% a 5 años.

**Tabla 1. Clasificación TNM 5ª Versión**

| <b>Tumor Primario T</b>   | <b>Linfonodos regionales N</b>                      | <b>Metástasis a distancia M</b> |
|---|---|---------------------------------|
| TX No puede evaluarse   | NX No pueden evaluarse                              | MX No pueden evaluarse          |
| T0 No hay indicación de tumor primario  | N0 No hay metástasis en los linfonodos regionales   | M0 No hay metástasis            |
| Tis Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial o con invasión de lámina propia   | N1 Metástasis en uno a tres linfonodos regionales   | M1 Hay metástasis               |
| T1 El tumor invade la submucosa   | N2 Metástasis en cuatro o más linfonodos regionales |                                 |
| T2 El tumor invade la muscular propia   |   |                                 |
| T3 El tumor invade la subserosa o los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados a través de la muscular propia |   |                                 |
| T4 El tumor invade directamente otros órganos o estructuras o perfora el peritoneo visceral o ambos*                      |   |                                 |

\*Nota. La invasión directa en T4 incluye la invasión de otros segmentos colorrectales por vía serosa, por ejemplo, del colon sigmoideo por un cáncer del ciego. El tumor adherente microscópicamente a otros órganos o estructuras, se clasifica como T4. Sin embargo, si no hay tumor presente en la adherencia al estudio microscópico, la clasificación deberá ser pT3. Los subestadios V y L deben utilizarse para identificar la presencia o ausencia de infiltración vascular o linfática.

**Tabla 2. Estadios AJCC**

|             | <b>T</b>   | <b>N</b>   | <b>M</b> |
|-------------|------------|------------|----------|
| Etapa 0     | Is         | 0          | 0        |
| Etapa I     | 1-2        | 0          | 0        |
| Etapa II A  | 3          | 0          | 0        |
| Etapa II B  | 4          | 0          | 0        |
| Etapa III A | 1-2        | 1          | 0        |
| Etapa III B | 3-4        | 1          | 0        |
| Etapa III C | Cualquiera | 2          | 0        |
| Etapa IV    | Cualquiera | Cualquiera | 1        |

Si la separamos por etapas usando TNM (Tabla 2), se observa que el pronóstico está directamente relacionado con el grado de invasión tumoral, tanto en la pared, como en los linfonodos regionales y con la presencia de compromiso metastático a distancia.

La supervivencia en la Etapa 0 es de 100% y va descendiendo por etapa hasta 4% en la etapa IV.

Otros elementos de mal pronóstico son niveles elevados de CEA (antígeno carcinoembrionario) en el preoperatorio, la existencia de una perforación tumoral, la obstrucción neoplásica, la cirugía con margen comprometido microscópico (R1) o macroscópico (R2), además de los elementos ya comentados de la histología.

## Tratamiento

El tratamiento del CC y recto es la cirugía exclusiva o con terapias de neo o coadyuvancia, dependiendo de la etapa tumoral y la localización.

Existen numerosos protocolos de tratamiento. En la Tabla 3 se resume el manejo seguido en nuestro centro.

## Cirugía oncológica

### 1. *Resección con márgenes adecuados*

*Colon:* La regla es de 5 cm de tejido sano. Sin embargo, existiendo intestino suficiente, se recomienda extirpar 10 cm a proximal y a distal, lo que permite incluir los pedículos vascular y linfáticos correspondientes.

*Recto:* 2 cm de tejido sano a distal (en tumores sin factores negativos de diferenciación histológica este margen distal puede disminuir a 1 cm). Es muy importante el margen profundo o perimetral. La cirugía actual del CR debe incluir la resección total del mesorrecto (total mesorrectal excision) en los tumores que comprometen el tercio medio y el tercio distal de este órgano. En los tumores de los dos tercios distales y que sean T3 o T4 se hace neoadyuvancia con radioterapia (RT) + quimioterapia (QT) por 5 semanas, seguidas de un período de descanso de 6 a 8 semanas antes de la cirugía; plazo que ha ido aumentando hasta las 10 e incluso 12 semanas post neoadyuvancia.

En los cánceres del tercio superior, la cirugía debe cumplir los postulados de la cirugía del CC.

2. *Resección de las vías linfáticas regionales*, incluyendo los linfonodos apicales.
3. *Resección en block de otros órganos*, comprometidos por invasión directa.
4. *La reconstitución inmediata del tránsito*, no es un principio de la resección oncológica, sin embargo, debe hacerse cada vez que las condiciones lo permitan.

Tabla 3. Tratamiento del cáncer de colon y recto

|                    | Cáncer de colon  | Cáncer de recto   |
|--------------------|--|---|
| <b>Etapa I</b>     | Cirugía  | Cirugía exclusiva   |
| <b>Etapa II A</b>  | Cirugía  | RT + QT preop + Cirugía   |
| <b>II B</b>        | Cirugía + QT post op en casos de histología desfavorable | RT + QT preop + Cirugía   |
| <b>Etapa III A</b> | Cirugía + QT post op                                     | RT + QT preop + Cirugía + QT post op                            |
| <b>III B</b>       | Cirugía + QT post op                                     | Rt + QT preop + Cirugía + QT post op                            |
| <b>III C</b>       | Cirugía + QT post op                                     | Rt + QT preop + Cirugía + QT post op                            |
| <b>Etapa IV</b>    | Cirugía resectiva + QT<br>o<br>QT de inducción + Cirugía | Cirugía resectiva + RT y/o QT<br>o<br>QT de inducción + Cirugía |

5. **Resección local en cáncer de recto (Trans Anal Microsurgery)** Tumores bajos (tercio medio y distal), no ulcerados, bien diferenciados, móviles al tacto, de hasta 3 cm de diámetro y de los cuadrantes posteriores, que no comprometan más del 40% del perímetro. En la actualidad se agrega el estudio endosonográfico uT0 y uT1 sin imágenes sospechosas de invasión maligna linfonodal.
6. **Preservación de la vía natural de defecación.** En el CR bajo, la depuración de la técnica quirúrgica, el uso de aparatos de sutura mecánica, la disminución del margen distal sano y la neoadyuvancia, han permitido preservar cada vez más la vía natural de defecación.
7. **Manejo de las metástasis hepáticas.** En casos seleccionados, se resecan simultáneamente las metástasis hepáticas. Los criterios habitualmente aceptados son ausencia de compromiso neoplásico a otro nivel, resección del tumor primario completo (R0), hasta 4 metástasis (actualmente se están resecano con número mayor), margen en tejido hepático sano, hígado remanente sano. Cumpliendo estos criterios se publican sobrevidas entre 25 y 33% a 5 años.

## **Cirugía laparoscópica del cáncer de colon**

Dos estudios prospectivos y randomizados y con claros criterios de inclusión, uno europeo llamado COLOR y otro norteamericano llamado COST, se han desarrollado para dilucidar el papel de la cirugía laparoscópica en el CC. Se ha concluido que no existen razones para no recomendarla, siempre que se sigan criterios preestablecidos y con cirujanos entrenados en la técnica.

En cuanto al abordaje laparoscópico del CR, existen grupos quirúrgicos que lo están desarrollando, con resultados similares a los de cirugía abierta.

## **Manejo endoscópico de la obstrucción tumoral colónica**

Hasta 30% de los pacientes con CC se presentan con síntomas de obstrucción colónica, la mayor parte de los cuales se encuentran en una etapa avanzada de la enfermedad. La obstrucción colónica tumoral aguda es una emergencia que requiere tratamiento quirúrgico lo que, en pacientes con enfermedad diseminada o con comorbilidades de alto riesgo quirúrgico significa, la realización de una colostomía de descarga, que se asocia a importante morbilidad e impacta la calidad de vida por su baja aceptación.

El posicionamiento endoscópico de una prótesis autoexpandible permite una paliación efectiva, con un éxito clínico inicial mayor del 90%. Este procedimiento es de más fácil realización cuando la lesión es de colon izquierdo (sobre 70% de las lesiones obstructivas), aunque existe creciente literatura que demuestra su efectividad también en el colon derecho. Las complicaciones y contraindicaciones asociadas con esta técnica son frecuentes e incluyen perforación (aproximadamente un 10%), oclusión (10%), migración (5%) y erosión/ulceración en menos del 5%; con mortalidad

en relación con el procedimiento menor de 1%. La ocupación rectal por el extremo distal de la prótesis pueden causar pujo y tenesmo secundarios a la irritación de la mucosa rectal.

Otra indicación para este tipo de prótesis es la descompresión preoperatoria de la obstrucción colónica en pacientes potencialmente curables. Aunque es considerada una alternativa comparable a la descompresión quirúrgica, estudios y meta-análisis recientes sugieren que su uso no es tan efectiva, debido al alto número de complicaciones en los días siguientes a la instalación de la prótesis, sugiriéndose su uso sólo si la cirugía es rápidamente programada (en menos de 1 semana).

## Seguimiento

Distintos esquemas de seguimiento, clasificados en livianos o pesados, dependiendo de la frecuencia de los controles y de la cantidad de exámenes y procedimientos solicitados. El objetivo del seguimiento es detectar los casos de recurrencia antes del momento en que espontáneamente hubieran sido diagnosticados. Los casos tratados en Etapa II y III son los que supuestamente pueden beneficiarse del seguimiento.

1. El seguimiento debe hacerse por un período de 5 años desde la fecha del diagnóstico/tratamiento.
2. En los casos en que no hubo estudio completo preoperatorio del colon, se debe hacer una colonoscopia a los 3 meses.
3. Sólo se ha demostrado como estudio postoperatorio con significación estadística la determinación seriada del CEA, en combinación con la anamnesis y el examen físico.
4. La frecuencia de los controles más adecuada parece ser cada 3 meses los primeros dos años y cada seis meses los tres años restantes.
5. La TAC de pelvis es útil para diagnosticar las recurrencias a ese nivel. Muchas veces ya se sospechaban con el examen clínico por palpación.
6. El uso rutinario de TAC de abdomen para diagnosticar metástasis hepáticas es costoso, pero es una herramienta para la toma de decisiones.

## Referencias

1. Medina E, Kaempffer A. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Med Chile* 2001; 129: 1195-202.
2. Ahnen D, Feigl P, Quan G, et al. Ki-ras mutation and p53 overexpression predict the clinical behavior of colorectal cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Res* 1998; 58: 1149-58.
3. Winawer S, Fletcher R, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
4. Osborn N, Ahlquist D. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; 128: 192-206.
5. Hildebrandt U, Klein T, Feifel G, Schwarz HP, Koch B, Schmitt RM. Endosonography

- of para rectal lymph node: In vitro and in vivo evaluation *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 863-8.
6. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI *Eur Radiol* 2007; 17: 379-89.
  7. American Joint Committee on Cancer: Colon and Rectum. En *AJCC Cancer Staging Manual*. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer-Verlag, 2002, págs 113-24.
  8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative *versus* postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med* 2004; 351: 1731-40.
  9. Tjandra J, Kilkeny J, Buie W, et al. Practice parameters for the management of rectal Cancer (Revised). *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 411-23.
  10. Sagar J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 nov 9; (11): CD007378.

---

# DIVERTICULOSIS Y DIVERTICULITIS

---

*Dra. María Paula Vial Cerda*

## **Introducción**

La enfermedad diverticular del colon corresponde a la quinta patología gastrointestinal más importante en términos de gastos en salud, directos e indirectos en países occidentales. La incidencia exacta es desconocida, pero corresponde a una enfermedad endémica en la población mayor de países desarrollados. Tiene una alta prevalencia y es una causa frecuente de consultas de emergencia en gastroenterología.

Los divertículos corresponden a protrusiones saculares de la mucosa a través de la pared muscular del colon que contienen sólo mucosa y submucosa cubiertas de serosa, siendo realmente pseudodivertículos (falsos divertículos). Estos ocurren en las áreas débiles de la pared intestinal donde pueden penetrar los vasos sanguíneos.

La enfermedad diverticular consiste en:

- Diverticulosis: presencia de divertículos dentro del colon.
- Diverticulitis: es la inflamación de un divertículo.
- Sangrado diverticular.

El término diverticulitis complicada se refiere a la perforación libre, la formación de abscesos, fistulas u obstrucciones secundarias al proceso inflamatorio diverticular.

## **Epidemiología**

La prevalencia exacta de la diverticulosis de colon es desconocida ya que muchos pacientes se mantienen asintomáticos. Sin embargo, es claro que aumenta con la edad, estimándose en menos de 5% en sujetos menores de 40 años, con un incremento de 30% a los 60 años y alcanzando hasta 65% de la población a los 80 años. La distribución entre hombres y mujeres es similar, con una pequeña preponderancia del sexo femenino. Esta distribución genérica varía con la edad, siendo más frecuente en hombres bajo 50 años, con un leve predominio femenino entre 50 a 70 años y uno marcado sobre los 70 años de edad.

Existen variaciones geográficas tanto en la prevalencia como en el “pattern” de la diverticulosis. Las naciones occidentales tienen una prevalencia que va del 5 al 45%, dependiendo del método diagnóstico y edad de la población. La enfermedad diverticular en estos países es principalmente de colon izquierdo, presentándose en el lado derecho sólo en 1,5% de los casos. La prevalencia en África y Asia es 0,2%, siendo mayor en el colon derecho. Japón, luego de adoptar un estilo de vida occidental, ha presentado un incremento en la prevalencia de la enfermedad diverticular del colon derecho, el cual es similar al incremento de la enfermedad diverticular de colon izquierdo en los países occidentales.

## **Diverticulosis**

La enfermedad diverticular del colon es el resultado de una compleja interacción entre factores dietéticos, genéticos y de motilidad intestinal, que llevan a un aumento de la presión intraluminal y a cambios en la resistencia en algunas zonas de la pared colónica.

La baja ingesta de fibras se plantea como un agente etiológico posible para el desarrollo de enfermedad diverticular. La teoría actual que plantea a la fibra como un agente protector contra los divertículos y posteriormente contra la diverticulitis, sostiene que la fibra insoluble provoca la formación de heces más voluminosas, disminuyendo así la efectividad en la segmentación colónica. El resultado general es que la presión intracolónica se mantiene próxima al rango normal durante la peristalsis colónica.

Ya mencionamos que los divertículos son herniaciones a través de la capa muscular y son recubiertas por la serosa, y en su formación existen detalles anatómicos que detallaremos. Existen cuatro puntos bien definidos alrededor de la circunferencia del intestino, donde los vasos rectos penetran la capa muscular circular. Los vasos ingresan a la pared de cada lado del borde de la tenia mesentérica y en las 2 tenias antimesentéricas. No hay formación de divertículos distalmente a la unión recto-sigmoidea por debajo de la cual la tenia coalesce para formar una capa muscular longitudinal.

Al penetrar en la pared intestinal, los vasos rectos crean áreas de debilidad en dicha pared, a través de las cuales pueden herniarse porciones de la mucosa y submucosa colónicas (cubiertas de serosa).

En la formación de estos divertículos participan también cambios estructurales de la pared del sigmoides y otros segmentos del intestino, los que generan una disminución de la resistencia de la pared frente a la presión intraluminal.

La segmentación colónica ocurre como resultado de un aumento de la presión intracolónica en ciertas áreas del colon. Dicha segmentación representa fuertes contracciones musculares de la pared que sirven para hacer avanzar el contenido luminal o detener el pasaje del material.

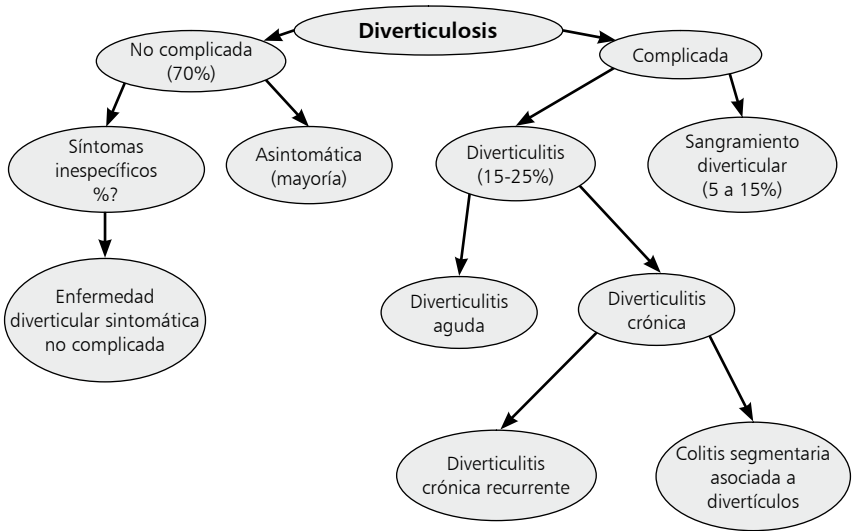
En la diverticulosis, la segmentación está exagerada, provocando oclusión de ambos "extremos" de las cámaras, produciendo altas presiones dentro de las mismas, lo que favorecería la herniación de la mucosa.

En la diverticulosis se ha observado además, un incremento de la actividad colinérgica en células musculares, asociado a una disminución en la acción inhibitoria. Esto llevaría a una motilidad anormal y a una contractilidad colónica excesiva.

Estudios recientes asocian a la anomalía en la motilidad colónica con la inflamación, a los cambios en el microbioma e hipersensibilidad visceral como potenciales factores etiológicos en la enfermedad diverticular y sus complicaciones.

## **Manifestaciones clínicas de la diverticulosis**

La literatura médica está plagada de términos de significado incierto, como enfermedad diverticular, diverticulosis sintomática, etc. Considerando lo publicado hasta el momento e intentando simplificar el espectro clínico de la enfermedad diseñamos el siguiente esquema:



El espectro clínico de esta enfermedad se podría dividir en dos grandes grupos:

- A) La diverticulosis no complicada es usualmente un hallazgo incidental. La mayoría de estos pacientes se mantienen asintomáticos. Sólo un pequeño porcentaje de estos pacientes presentan síntomas inespecíficos como malestar abdominal, flatulencia y defecación irregular. Sin embargo, no está claro si estos síntomas son atribuibles a la diverticulosis o a un síndrome de intestino irritable coexistente. Este subgrupo es definido en algunos artículos como enfermedad diverticular sintomática no complicada.
- B) La diverticulosis complicada comprendería el cuadro de diverticulitis y el sangrado diverticular.

La diverticulitis corresponde a la inflamación macroscópica de los divertículos. Esta puede ser aguda o crónica. En su forma crónica los pacientes pueden tener crisis recurrentes de bajo grado o una diverticulitis manifiesta. Un pequeño subgrupo de pacientes pueden presentar una colitis segmentaria asociada a divertículos, llamada “colitis diverticular”, que corresponde a un cuadro de colitis segmentaria que compromete principalmente el colon sigmoide. Las características endoscópicas e histológicas van desde un cuadro inflamatorio leve hasta un cuadro inflamatorio crónico florido que asemeja una enfermedad inflamatoria intestinal.

## Diverticulitis

Este término representa un espectro de los cambios inflamatorios que van desde una inflamación local subclínica hasta una peritonitis generalizada con perforación libre. El mecanismo de aparición de la diverticulitis se debería a una perforación de un

divertículo, ya sea microscópica o macroscópica. El antiguo concepto de obstrucción luminal probablemente represente un hecho raro. Se piensa que el evento primario sería la erosión de la pared diverticular, por el aumento de la presión intraluminal o las partículas espesadas de alimentos con la inflamación y necrosis focal resultante, llevando a la perforación. La manifestación clínica de la perforación depende del tamaño de la misma y de la respuesta del organismo. Perforaciones pequeñas menores pueden quedar contenidas por grasa pericólica y del mesenterio, formando pequeños abscesos. Perforaciones mayores llevan a la formación de abscesos, que pueden formar grandes masas inflamatorias pudiendo extenderse hacia otros órganos formando fistulas. La perforación libre asociada a peritonitis difusa es una complicación grave infrecuente.

La diverticulitis simple corresponde al 75% de los casos y la diverticulitis complicada al 25% restante (abscesos, fistula o perforación).

El diagnóstico de diverticulitis se basa en la sospecha clínica, la cual se confirma con estudios de imágenes.

La mayoría de los pacientes presentan dolor en el cuadrante inferior izquierdo. El dolor a la descompresión implica un cierto grado de compromiso peritoneal. La fiebre y la leucocitosis son hallazgos importantes, pero inespecíficos.

Desde un punto de vista diagnóstico, una Tomografía axial computada (TAC) es mejor que una ecotomografía. La diverticulitis a menudo es considerada como un trastorno predominantemente extraluminal. La TAC ofrece el beneficio de evaluar tanto el intestino como el mesenterio con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 100%, valor predictivo (VP) positivo de 100% y VP negativo de 98%. En centros con alta experiencia en ultrasonido abdominal, se han reportado sensibilidades de 85 a 98% y especificidades de 80 a 98% para el diagnóstico de diverticulitis aguda.

El uso de endoscopia (procto sigmoidoscopia/sigmoidoscopia flexible), con la insuflación inherente de aire, está relativamente contraindicado en el episodio agudo porque aumenta las posibilidades de perforación.

## Tratamiento

### *Manejo médico*

*Tratamiento ambulatorio:* Pacientes con dolor/hipersensibilidad abdominal leve, sin síntomas sistémicos se pueden tratar en forma ambulatoria.

- Dieta baja en residuos.
- Antibióticos (ATB): Su uso en pacientes con diverticulitis no complicada se basa en estudios retrospectivos y opinión de expertos. Se sugiere utilizar ATB durante 7-10 días, dependiendo de la resolución de los síntomas. La selección del ATB se basa en las bacterias habituales que son principalmente gram negativos y anaerobios.

Alternativas terapéuticas: Amoxicilina-Ácido clavulánico o Quinolona + Metronidazol. En pacientes intolerantes al metronidazol se puede utilizar moxifloxacino. Luego de iniciar el tratamiento, se espera mejoría en 48-72 h, de no ocurrir, buscar una colección intra-abdominal.

En la actualidad han surgido cuestionamientos en torno al uso de antibióticos en

pacientes con diverticulitis no complicada. Recientemente se publicó un estudio multicéntrico randomizado donde no se observaron diferencias estadísticas en la tasa de complicación y recurrencia de la diverticulitis en el grupo tratado con ATB *versus* el grupo tratado sin antibióticos. Estos resultados deben ser tomados con precaución. Existen varios estudios prospectivos en curso respecto de ese enfoque terapéutico.

*Tratamiento con hospitalización:* Pacientes con signos y síntomas severos, ancianos, inmunocomprometidos, pacientes con comorbilidad, fiebre alta y leucocitosis importante.

### Hospitalización

- Reposo intestinal.
- Antibióticos ev (cobertura contra gram negativos y anaerobios). Se recomienda la asociación de metronidazol con cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 1 a 2 g al día, o cefotaxima 1 a 2 g cada 6 h) o a fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg ev cada 12 h o levofloxacino 500 mg ev día).
- Hidratación ev.
- Analgesia (meperidina) en caso necesario.
- Se prefiere la meperidina a la morfina porque esta última puede provocar un aumento de la presión intracolónica en el sigmoides.
- Si el cuadro mejora en 48 h, comenzar con una dieta baja en residuos en el período agudo. Se puede pasar los antibióticos a la vía oral, si el paciente permanece sin fiebre durante 24-48 h y disminuyendo el recuento leucocitario.
- Frente a una buena respuesta clínica se mantiene el tratamiento ATB oral por un período de 10 a 14 días.
- Si no hay mejoría debe sospecharse e investigarse la presencia de un flegmón o una colección (absceso).

Luego de finalizado el tratamiento se recomienda a los pacientes:

1. Continuar con una dieta alta en fibra, lo que podría reducir la recurrencia de la diverticulitis aguda.  
No existe evidencia que la ingesta de maní, semillas y choclo, desencadene un cuadro diverticular agudo, razón por la cual no se recomienda la suspensión de estos.
2. Realizarse una colonoscopia con la finalidad de descartar una neoplasia colónica asociada.  
Entre 70% a 100% de los pacientes con diverticulitis no complicada, presentan una buena respuesta al tratamiento médico.  
Luego del primer cuadro de diverticulitis aproximadamente:
  - 30 a 40% de los pacientes se mantendrán asintomáticos.
  - 30 a 40% de los pacientes presentará dolor abdominal sin evidencias de diverticulitis.
  - 30% de los individuos que presentan un primer episodio de diverticulitis, sufrirán un segundo episodio.

Dado que la enfermedad diverticular ha sido considerada como un desorden episódico o agudo, es poco lo que se sabe de cómo podríamos manejar sus manifestaciones crónicas. Teniendo en consideración el posible rol de la inflamación y de la microbiota intestinal en la patogénesis de la enfermedad, estudios recientes se han focalizado en el uso de agentes 5-ASA, antibióticos y probióticos en el manejo y prevención de la enfermedad diverticular crónica. Detallaremos algunos aspectos del uso de esos fármacos.

### **Mesalazina**

Existen varios estudios que han evaluado la eficacia de la mesalazina en el manejo de enfermedad diverticular no complicada sintomática y en diverticulitis recurrente. Trepsi y cols. efectuó un estudio randomizado abierto, donde se siguió a 166 pacientes luego de cuadro de diverticulitis aguda randomizados a mesalazina 400 mg dos veces al día o placebo por 8 semanas y seguidos por 4 años. Grupo tratado con mesalazina presentó 15% de recaída *versus* 46% en grupo placebo ( $p = 0,0005$ ).

Una revisión sistemática que incluyó 6 estudios controlados y randomizados (818 pacientes) con diverticulitis aguda no complicada o enfermedad diverticular sintomática no complicada, muestra que la mesalazina fue significativamente superior en el alivio de los síntomas y en prevenir la diverticulitis recurrente al comparar con placebo. Sin embargo, se debe considerar que los estudios existentes son heterogéneos y en general de calidad subóptima. Aunque parece ser esta una estrategia terapéutica prometedora, no existen hasta el momento, estudios controlados y bien diseñados que nos aporten información respecto a su seguridad y eficacia a largo plazo. Como respuesta a estas limitaciones existen en este momento una serie de estudios multicéntricos doble ciego, placebo controlados que nos podrían en el futuro aclarar el rol de la mesalazina en el manejo de la enfermedad diverticular.

### **Rifaximina**

Tursi y cols. incluyeron 218 pacientes con diverticulitis recurrente para recibir rifaximina 400 mg dos veces al día por 7 días y luego 7 días al mes con o sin la asociación de mesalazina (800 mg 2 veces al día). Luego de 1 año de seguimiento, el tratamiento combinado fue superior a la terapia con rifaximina sola en el manejo de los síntomas (86 vs 49%,  $p < 0,0005$ ) y en prevenir la recurrencia (3 vs 18%,  $p < 0,01$ ). En un meta-análisis de 4 estudios randomizados y controlados, Bianchi y cols. calculó el NNT de rifaximina *versus* placebo para alcanzar alivio en los síntomas y el NNT de 59 para evitar una complicación diverticular.

Sin embargo, en forma similar a la mesalazina, los estudios actuales son de calidad subóptima y los reales beneficios del uso de la rifaximina en este contexto es aún desconocida.

### **Manejo quirúrgico**

La intervención quirúrgica de urgencia es ineludible en caso de surgir alguna de las siguientes complicaciones:

1. Perforación libre con peritonitis generalizada.
2. Obstrucción intestinal.
3. Absceso que no es posible de drenar por vía percutánea.
4. Fístulas.
5. Deterioro clínico o ausencia de mejoría ante el manejo conservador.

La decisión y los tiempos considerados para realizar una cirugía electiva en pacientes con enfermedad diverticular no complicada está en constante evaluación. A medida que se conoce y comprende mejor la historia natural de la diverticulitis, se ha cuestionado la decisión de realizar una resección quirúrgica luego de dos episodios de diverticulitis no complicada.

Con la evidencia que ha surgido en los últimos años ya no es mandatorio operar a pacientes jóvenes con dos ó más episodios de diverticulitis no complicada, dado que no se ha demostrado que los menores de 50 años, tratados por diverticulitis aguda, tengan mayor riesgo de complicaciones o de recurrencia.

La decisión quirúrgica debe ser individualizada y considerar la edad, comorbilidad del paciente, la frecuencia y severidad de los episodios de diverticulitis no complicada.

La resección habitualmente se hace entre las 6 y 8 semanas de cualquier episodio de inflamación aguda. Las opciones de cirugía pueden variar, dependiendo de si la indicación es de urgencia o electiva.

## Referencias

1. Parks T. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol* 1975; 4: 53-69.
2. Manousos O, Truelove S, Lumsden K. Prevalence of colonic diverticulosis in general population of Oxford area. *Br Med J* 1967; 3: 762-3.
3. Painter N, Burkitt D. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. *Br Med J* 1971; 2: 450-4.
4. Talbot J. Role of dietary fiber in diverticular disease and colon cancer. *Fed Proc* 1981; 40: 2337-42.
5. Rege R, Nahrwold D. Diverticular disease. *Curr Probl Surg* 1989; 26: 133-89.
6. Murphy T, Hunt R, Fried M, Krabshuis J. Enfermedad diverticular. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines en [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/enfermedad\\_diverticular.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/enfermedad_diverticular.pdf) (conexión 3-4-2013).
7. Chabok A, Pahlman L, Hjern F, et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012; 99: 532-9.
8. Margolin D. Timing of elective surgery for diverticular disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 169-72.
9. Andersen J, Bundgaard L, Elbron H, et al. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Dan Med J* 2012; 59: C4453.
10. Strate L, Modi R, Cohen E, Spieguel B. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1486-93.



---

# CIRUGÍA BARIÁTRICA

---

*Dr. Fernando Maluenda Gatica*

Cirugía bariátrica (CB) define al conjunto de intervenciones quirúrgicas diseñadas para producir pérdidas de peso efectivas y duraderas en el tiempo. Actualmente es una cirugía muy frecuente en cualquier centro de salud, determinada básicamente por dos factores, por la elevada prevalencia de obesidad, tanto a nivel mundial como nacional y por otra parte por la falta de respuesta efectiva al tratamiento médico, basado en dieta, actividad física, cambios conductuales y farmacoterapia en distintas combinaciones.

## **Indicaciones**

Las indicaciones actuales, según las guías clínicas del año 2013 de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, Sociedad de Obesidad y de la Sociedad Americana de Cirugía Metabólica y Bariátrica, proporcionan una gran actualización de las recomendaciones del panel de consenso del *National Institute of Health* de los EE.UU., que datan de 1991. En los conceptos actuales tiene indicación de ser tratados quirúrgicamente los pacientes portadores de Índice de Masa Corporal (IMC)  $>$  de  $40 \text{ kg/m}^2$  sin comorbilidades y los pacientes portadores de  $\text{IMC} >$  de  $35 \text{ kg/m}^2$ , pero con una o más enfermedades asociadas a la obesidad, como: Diabetes mellitus II, hipertensión arterial, hiperglicemia, apnea obstructiva del sueño, síndrome de obesidad-hipoventilación, síndrome de Pickwick, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, pseudotumor cerebri, enfermedad por reflujo gastroesofágico, asma, insuficiencia venosa, incontinencia urinaria de esfuerzo, artritis invalidante o considerable deterioro de la calidad de vida.

En los últimos años y debido a factores como los buenos resultados del tratamiento quirúrgico, la disminución de la morbimortalidad, la aplicación de la técnica laparoscópica, y pobres resultados de la terapia médica, son cada vez más los centros de obesidad que indican el tratamiento quirúrgico para pacientes portadores de IMC entre 30 y  $35 \text{ kg/m}^2$ , especialmente sobre  $32 \text{ kg/m}^2$ , en la medida que tengan comorbilidades metabólicas y que constituyen parte importante del foco a tratar, como son la diabetes mellitus y dislipidemias severas.

Existe clara evidencia que la CB no sólo es efectiva para tratar la obesidad y la diabetes mellitus 2, sino que además, es costo-efectiva, o sea los beneficios para la salud se alcanzan a un precio relativamente aceptable. La Federación Internacional de Diabetes, en una reciente declaración recomienda el tratamiento quirúrgico para personas con Diabetes tipo II asociada a obesidad ( $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) y bajo algunas circunstancias, para pacientes que tienen IMC entre 30 a  $35 \text{ kg/m}^2$ , con Hb glicosilada de 7,5%, a pesar de estar tratados con la óptima terapia convencional, especialmente si el peso está aumentando o existen comorbilidades que no logran ser controladas con la terapia estándar.

Una revisión Cochrane del año 2009 concluyó que la CB produce mayor pérdida de

peso que el tratamiento convencional en obesidad clase I (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y en obesidad severa, acompañado por mejorías en las comorbilidades como diabetes mellitus 2, hipertensión arterial y mejoría en la calidad de vida. Hasta hace muy poco, el rango de edad para indicar CB era de 18 a 65 años, sin embargo, datos recientes muestran que los adolescentes y los pacientes de 70 años también pueden beneficiarse de este tratamiento, sin aumentar los riesgos, aplicándolo en población bien seleccionada.

## **Contraindicaciones**

Las contraindicaciones específicas para realizar CB están muy acotadas: alcoholismo, abuso de drogas (activos) y la presencia de patología psiquiátrica no controlada o compensada. También se considera una contraindicación muy relevante cuando el paciente no es capaz de comprender el procedimiento, sus riesgos, sus beneficios, la evolución esperada, ni será capaz de emprender los necesarios cambios en el estilo de vida que se requieren para el éxito de la intervención.

## **Frecuencia**

En el año 2008 se realizaron aproximadamente 350.000 operaciones bariátricas en el mundo, alrededor de 30.000 en Sudamérica, siendo Brasil el responsable de alrededor de 80% de las CB del continente. En Chile, se estima que fueron realizadas al menos 1.500 operaciones solo ese año.

Actualmente, las operaciones más frecuentes en el mundo son: Banda gástrica ajustable, gastrectomía vertical, *bypass* gástrico y derivación biliopancreática. Sin embargo, dos de ellas corresponden al 90% de las intervenciones: el *bypass* gástrico (49%) y la instalación de banda gástrica ajustable en 42% de las veces. La gastrectomía vertical (gastrectomía en manga) es la intervención que más ha aumentado su frecuencia en forma relativa y recientemente se le considera una terapia estándar. Existen variaciones acerca de las preferencias por las distintas operaciones en el mundo, el *bypass* gástrico sigue siendo la operación bariátrica más frecuente en Estados Unidos, mientras en Europa se están inclinando desde la banda gástrica ajustable hacia el *bypass* gástrico.

Actualmente son dos los procedimientos quirúrgicos utilizados: el *bypass* gástrico y la gastrectomía vertical. La banda gástrica ajustable está en franco descenso por la baja efectividad, su alto porcentaje de complicaciones graves que obligan a la reintervención quirúrgica y la baja o nula adherencia que provocó en los pacientes, requisito fundamental para llevar los ajustes periódicos que requiere el sistema y en los que se basa su efectividad.

## **Evaluación preoperatoria**

La evaluación del paciente candidato a CB involucra a múltiples disciplinas. Tiene por objeto diagnosticar cuál es el estado fisiológico del paciente, identificar

objetivamente la presencia de factores que lo convierten en candidato a ser tratado quirúrgicamente y pesquisar comorbilidades relevantes que deban ser manejadas para optimizar los resultados.

Las evaluaciones iniciales son efectuadas por el cirujano bariátrico y el médico nutriólogo; la psicológica es requisito fundamental exigido en EEUU por compañías aseguradoras y por los centros de excelencia, igualmente se ha adoptado hace tiempo en nuestro país.

Un tema importante de las evaluaciones iniciales son la entrega de información al paciente, explicarle potenciales riesgos y beneficios y decidir siempre sobre la base de una recomendación terapéutica multidisciplinaria.

### **Rol de la endoscopia en la evaluación preoperatoria**

La endoscopia digestiva alta forma parte de la evaluación estándar del paciente candidato a CB. Existen guías clínicas que lo consideran relevante sólo en el paciente portador de síntomas como pirosis y regurgitación, disfagia y/o dispepsia. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que efectuar una endoscopia preoperatoria ha identificado diferentes patologías en población obesa asintomática.

En Chile, dada la alta prevalencia del cáncer gástrico, se debe solicitar siempre una endoscopia alta previa a la CB y con búsqueda de *Helicobacter pylori*.

El objetivo de este examen es detectar y/o tratar lesiones que podrían afectar potencialmente el desarrollo de la cirugía, causar complicaciones en el período postoperatorio inmediato o manifestarse por síntomas postoperatorios y confundir la evolución del postoperatorio normal. Importante destacar que un meta-análisis demostró aumento de la prevalencia de reflujo gastroesofágico, esofagitis y adenocarcinoma esofágico en el paciente obeso.

Las guías clínicas europeas recomiendan la endoscopia preoperatoria en todos los candidatos a cirugía, independiente de la presencia o ausencia de síntomas digestivos.

### **Elección de técnica quirúrgica**

La elección del procedimiento bariátrico es compleja y requiere de un cuidadoso análisis de los riesgos y beneficios específicos para cada paciente. Un aspecto relevante a considerar es la experiencia del cirujano y las preferencias regionales y locales de cada centro quirúrgico para la recomendación de la técnica. De todas formas, la elección debe estar basada en el análisis hecho por un equipo multidisciplinario. Todas las técnicas quirúrgicas tienen sus propios riesgos y beneficios y no existe información científica concluyente actual que permita recomendar operaciones específicas para cada paciente.

En su revisión de evidencia, la Asociación Europea de Cirugía Endoscópica concluyó que el procedimiento bariátrico de elección depende de factores individuales como el IMC, el riesgo perioperatorio, las variables metabólicas, la presencia de comorbilidades, las competencias del cirujano y por último las preferencias del paciente y del cirujano tanto como de su institución.

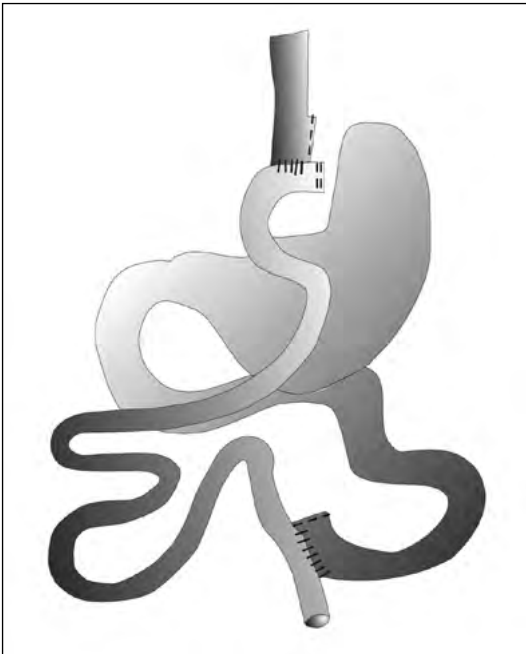
## ***Bypass gástrico***

En 1966, Mason describe el primer *bypass* gástrico desarrollado para producir baja de peso, distinto al conocido actualmente, (consistía en una gastrectomía horizontal asociada a una gastroyeyuno anastomosis simple). Posteriormente, Alder y Terry en 1977, correlacionaron el largo del remanente gástrico con la pérdida de peso. En el mismo año Alden propuso solamente engrapar el estómago, en forma horizontal, con el fin de disminuir la posibilidad de filtración y Griffen introduce la configuración en *Y de Roux* para eliminar el reflujo biliar. En 1994, Wittgrove y Clark, describen los primeros pacientes operados de un *bypass* gástrico por vía laparoscópica.

El *bypass* gástrico es considerado mundialmente como el tratamiento quirúrgico estándar para la obesidad por la gran cantidad de información que existe sobre esta operación y los buenos resultados reportados a muy largo plazo, en pacientes portadores de obesidad mórbida (Figura 1).

### ***Técnica***

Consiste en la creación de un pequeño reservorio gástrico a expensas de la curvatura menor, de no más de 30 ml de capacidad, asociado a una gastroyeyuno anastomosis a un asa defuncionalizada en *Y de Roux*. El estómago distal permanece *in situ* y queda excluido del tránsito alimentario (Figura 1).



**Figura 1.** *Bypass* gástrico (Con permiso del Editor). Obesidad y Cirugía Bariátrica. Editorial Mediterráneo Ltda., 2012.

En esta cirugía han sido tres los aspectos técnicos de especial controversia: el tamaño de la bolsa gástrica, el diámetro de la anastomosis entre el estómago y el yeyuno, y el largo del asa defuncionalizada.

El tamaño de la bolsa gástrica resulta difícil de medir con certeza, pues si se efectúa en el período perioperatorio inmediato (la clásica radiografía contrastada del postoperatorio) está distorsionada por el proceso inflamatorio cicatrizal. Se ha encontrado una correlación negativa entre el tamaño de la bolsa y la pérdida de peso a los 6 y 12 meses, después de medir radiografías contrastadas en 2 planos. La recomendación actualmente es dejar una bolsa gástrica pequeña, menor de 20 ml y que excluya al fondo gástrico.

El tamaño de la anastomosis gastroeyunal se puede precisar con relativa certeza cuando se utiliza sutura mecánica circular. La mayoría de los autores propone un diámetro menor de 15 mm, pero mayor de 10 mm, que es el tamaño límite bajo el cual aparece disfagia. Si la sutura es manual, se recomienda la utilización de una sonda gástrica a manera de tutor 45 Fr. o menor, que dejaría un diámetro de menos de 15 mm.

El largo del asa alimentaria habitual va entre 75 y 150 cm. En un estudio prospectivo se comparó la anastomosis en asa larga (100 cm) con la de asa corta (40 cm). La baja de peso fue mayor en pacientes con anastomosis en asa larga, sin embargo, existe mayor proporción de déficits nutricionales. Por otra parte, en un seguimiento a 11 años, de pacientes con ambas asas no hubo diferencias al largo plazo. Un asa mayor de 150 cm sería recomendable solo para pacientes sometidos a cirugía revisional del *bypass* gástrico, en el seguimiento al largo plazo.

### **Complicaciones**

El desarrollo tecnológico asociado a la experiencia en cirugía mínimamente invasiva de los últimos 20 años, ha permitido que la gran mayoría de las CB sea desarrollada por vía laparoscópica, incluido el *bypass* gástrico. La conversión a cirugía abierta, sin embargo, existe y está reportada entre 0 a 5,7%.

La complicación más frecuente (0,6 a 4,4%) y temida es la filtración de anastomosis, por el riesgo de mortalidad que conlleva. El sangrado postoperatorio es otra complicación y puede expresarse como hemoperitoneo o como hemorragia digestiva proveniente de sangrado a nivel de alguna de las anastomosis, se reporta en 0,6 a 3,7%. Todos los pacientes obesos tienen un riesgo aumentado de fenómenos tromboembólicos (0,34%) y es la principal causa de mortalidad en la CB. Por último, la obstrucción intestinal precoz se presenta en 0,4 a 5,5% y tiene múltiples causas, fundamentalmente por la creación de nuevos espacios mesentéricos que ofrecen la posibilidad de desarrollar hernias internas. La obstrucción intestinal a largo plazo tiene una frecuencia aproximada de 5%, riesgo del que están exentos los sometidos a gastrectomía vertical o banda gástrica.

### **Mortalidad**

La primera revisión sistemática que aborda 85.048 pacientes, reporta una mortalidad de 0,41% en *bypass* abierto y 0,6% en el laparoscópico. En Chile, en el año 2006, se reportó una mortalidad global de 0,3% para *bypass*, la mayoría de ellos por

vía abierta. Un estudio reciente reporta una mortalidad (a partir de 2005) de 0,09 y 0,12% en *bypass* gástricos vía laparoscópica y vía abierta, respectivamente.

### **Resultados**

El objetivo final de la CB es producir baja de peso y se mide como el porcentaje de peso perdido. Se considera exitoso un tratamiento quirúrgico si produce al menos 50% de pérdida del exceso (PEP) medido al año. De todos los pacientes sometidos a CB en el mundo, alrededor de 20% no consigue bajar el 50% de su exceso.

En estudio retrospectivo de 9.949 pacientes con *bypass* gástrico, seguidos en promedio por 7,1 años, *versus* obesos no operados, se encontró que la mortalidad global se redujo en 40% en el grupo de *bypass* gástrico y disminuyó específicamente la mortalidad por enfermedad coronaria, diabetes mellitus y cáncer; sin embargo, se observó una mayor frecuencia de muerte por suicidios en la población operada.

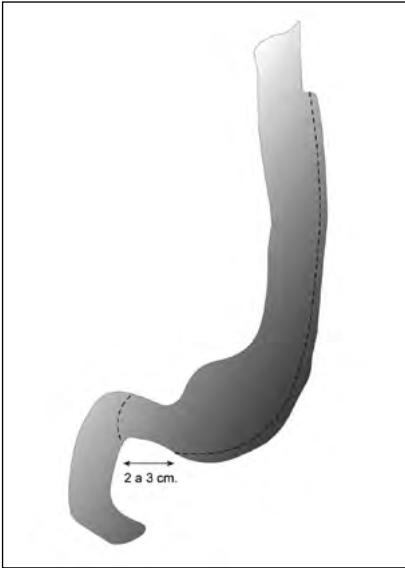
En reporte de 22.094 pacientes se encontró 68,2% de PEP; 83,7% de resolución de la diabetes, 67,5% de resolución de la hipertensión y 96,9% de mejoría de la dislipidemia. En nuestro medio, en 232 pacientes seguidos a un año, el IMC disminuyó de 44 a 29,3 kg/m<sup>2</sup>; el colesterol total, colesterol HDL, glicemia e insulinoresistencia disminuyeron significativamente a partir del 3° mes de la cirugía; la diabetes se controló en 97% de los diabéticos, la presión arterial se normalizó en 53% de los hipertensos y se corrigió la dislipidemia en 88% de los pacientes.

### **Gastrectomía vertical laparoscópica (en manga)**

La gastrectomía vertical (GV) parece ser el término más adecuado, se corresponde con la definición técnica de esta gastrectomía y por ello ha sido adoptado por la Sociedad Española de Cirugía Bariátrica en su Asamblea SECO Valencia-2010. La GV (Figura 2) fue originalmente desarrollada como una primera etapa de un tratamiento bariátrico definitivo, con la intención de disminuir los riesgos de la intervención quirúrgica definitiva (como un *bypass* o un switch duodenal) en población obesa de alto riesgo por sus comorbilidades o por ser pacientes superobesos.

El principal mecanismo de acción de la GV es la limitante al volumen de ingesta, y el segundo importante, que potencia al anterior, está dado por la disminución de la grelina que provoca esta técnica. La grelina, hormona orexígena, es primariamente producida y liberada por las células oxínticas del estómago y participa del complejo entero-hipotalámico, que regula la ingesta de alimentos. Siendo el fondo gástrico el principal sitio de producción de esta hormona (también se secreta en el duodeno, íleon, ciego y colon), se ha observado una marcada disminución de los niveles de grelina post GV a partir del postoperatorio inmediato y mantenida a 3 y 6 meses. Se le atribuye un importante rol en el mecanismo de acción de esta técnica, sumado a la restricción por la disminución del remanente gástrico.

Recientemente por los buenos resultados respecto de la baja de peso, por la factibilidad técnica de realizarla por vía laparoscópica y por tener morbimortalidad acotadas, se la ha recomendado como operación bariátrica única y definitiva para pacientes obesos con comorbilidades.



**Figura 2.** Gastrectomía Vertical (Con permiso del Editor). *Obesidad y Cirugía Bariátrica*. Editorial Mediterráneo Ltda., 2012.

### ***Técnica***

La GV deja un estómago tubular a expensas de la curvatura menor, se extirpa alrededor de 85 a 90% del estómago y no necesita la creación de anastomosis de ningún tipo. A pesar que la extensión de la resección gástrica es amplia, el desarrollo de instrumental de sutura mecánica y de selladores vasculares, ha permitido que esta técnica se realice por vía laparoscópica en forma expedita.

Entre las 24 a 48 h siguientes, se puede realizar una radiografía contrastada de esófago, estómago y duodeno con sulfato de bario diluido o con medio de contraste hidrosoluble para precisar la anatomía postoperatoria de este nuevo estómago tubulizado, que es variable y depende en forma muy importante de detalles técnicos. El patrón radiológico inicial, que es variable, puede ser precisado para comparaciones a futuro, que permita evaluar objetivamente modificaciones del tamaño de la cavidad gástrica residual, específicamente el potencial crecimiento, sobretudo en los pacientes que puedan presentar regañancia o pobre pérdida de peso. En un pequeño grupo de pacientes permitirá eventualmente el diagnóstico de filtraciones precoces, aunque la utilidad es muy limitada, pues las manifestaciones clínicas de esta grave complicación suelen ser más tardías.

Para los pacientes que cursan su período postoperatorio sin eventos adversos, la hospitalización dura habitualmente entre 48 a 72 horas.

### ***Complicaciones***

Varían entre 3,4 a 16,2%, siendo la más frecuente el sangrado, expresado como hemoperitoneo en 0,4 a 8% y la más temida de todas las complicaciones es la filtra-

ción, que se ha reportado entre 0 a 4,3%. Recientemente, en una revisión sistemática (29 trabajos con 4.888 pacientes) reporta 2,4% de filtración, 89% de ellos en el tercio superior gástrico; y con sonda de calibración 40 Fr. hubo 0,6% de filtración *versus* 2,8% con sonda menor. La reintervención quirúrgica dentro de los 30 días siguientes tiene una frecuencia reportada de 0 a 7,4%. Una complicación emergente, que ha aparecido especialmente después de esta técnica es la trombosis del eje mesentérico-portal parcial o total y a la que no se le ha reconocido algún factor causal específico y no tiene relación con trombosis en otros territorios sistémicos.

### **Resultados**

Los resultados al año, medidos como PEP, son bastante satisfactorios, logrando entre 59 a 86% y a los 2 años fluctúa entre 62 a 84%.

Esta técnica muestra muy buenos resultados precoces (a 12 meses), pero la mantención de la pérdida de peso decaería después de los 24 meses y existe un porcentaje creciente de pacientes que comienzan a evidenciar reganancia de peso cuando aumenta el tiempo de seguimiento.

En una revisión de 27 estudios con 673 pacientes diabéticos sometidos a GV, hubo 66,2% de resolución y 26,9% de mejoría de la diabetes.

### **Reflujo gastroesofágico post GV**

La GV interfiere, entre otros, con los mecanismos fisiológicos de competencia anti-reflujo a nivel del cardias. La mayoría de los estudios han reportado un aumento en la incidencia de síntomas de reflujo gastro-esofágico durante el primer año de seguimiento y se ha encontrado una disminución gradual hacia el tercer año postoperatorio.

Actualmente es un aspecto controvertido de esta técnica y los argumentos de la literatura médica están divididos. Por ello parece recomendable no plantear esta técnica como primera posibilidad en pacientes que por clínica, endoscopia, manometría y pHmetría son portadores de enfermedad por reflujo gastroesofágico moderado a severo.

### **Manejo postoperatorio**

La continuidad de los cuidados postoperatorios es vital para asegurar el éxito de la cirugía a largo plazo. Cuidados que involucran nuevamente a todo el equipo multidisciplinario y que tienen por objetivo monitorear la baja de peso, reevaluar las comorbilidades presentes previas a la cirugía, vigilar tanto la potencial aparición de complicaciones quirúrgicas como de déficit nutricionales específicos y proveer a los pacientes de guía y soporte para inducir cambios en su estilo de vida.

El manejo metabólico y nutricional pone especial énfasis en vigilar la eventual depleción de proteínas, desequilibrios en la homeostasis esquelética, malabsorción de grasas (que involucran malabsorción de vitaminas A, E y K), anemia nutricional (por déficit de hierro, vitamina B12, ácido fólico, selenio y cobre) o alteraciones en los niveles de tiamina y zinc.

La suplementación con vitaminas y minerales en el postoperatorio, es la norma

de recomendación después de la cirugía y será más estricta en las operaciones que involucran malabsorción (como el *bypass*) en su mecanismo de acción, que las que actúan fundamentalmente a través de restricción (gastrectomía vertical, banda gástrica).

Un aspecto menos difundido es la modificación de la absorción de alcohol que acarrearán estas intervenciones. Al alterar la anatomía del tubo digestivo superior, básicamente por reducir la superficie gástrica, se reduce también la superficie capaz de metabolizar el alcohol. Es el principal factor que provocaría que los pacientes sometidos a CB tengan una mala tolerancia a la ingesta de alcohol, expresada por curvas de alcoholemias más elevadas y de mayor duración, al compararlos con obesos no operados.

### **Rol de la endoscopia en el período postoperatorio**

Es primordial en el uso de la endoscopia postoperatoria, que el endoscopista esté perfectamente informado del tipo de intervención quirúrgica que se efectuó en el paciente. Idealmente en el período postoperatorio inmediato, debe existir comunicación directa entre el endoscopista y el cirujano. En este período se debe tener muy presente la posibilidad que la insuflación tenga un efecto deletéreo sobre filtraciones iniciales o ya establecidas. Por ello, ante la sospecha de filtración, se debe considerar la radiografía contrastada para confirmar o descartar dicha complicación, previa a la endoscopia.

En el *bypass* gástrico los hallazgos esperados son un esófago y unión esófago-gástrica normal. En el reservorio gástrico pueden aparecer ulceraciones o filtraciones en las líneas de sutura. La anastomosis gastroyeyunal es una zona importante a observar. Se debe precisar su diámetro, presencia de granulomas en la zona anastomótica y de ulceraciones en la vertiente yeyunal de la anastomosis.

La GV produce un tubo gástrico estrecho en toda su extensión, puede tener antro presente dependiendo de la altura en que se inició la resección en ese paciente, puesto que existe una gran variedad de inicio de la resección que va desde los 2 hasta los 6 cm proximales al píloro. Aún no está aclarado el rol potencial que produce la distancia de inicio de la resección respecto del píloro, es decir, si se hace una antrectomía parcial o no. La extensa línea de sutura (de aproximadamente unos 30 cm) debe ser examinada buscando la presencia de granulomas, filtraciones y/o ulceraciones. En el seguimiento alejado de estos pacientes es relevante precisar la presencia de esofagitis distal, por la tendencia al reflujo que provoca la técnica quirúrgica, que en un bajo porcentaje de pacientes se traducirá en una nueva enfermedad.

### **Resultados comparativos de las 3 técnicas quirúrgicas**

La revisión Cochrane del año 2009, encontró que la limitada evidencia sugiere que la pérdida de peso que produce el *bypass* gástrico es mayor que la banda gástrica ajustable, pero similar a la gastrectomía vertical. Por otra parte, la GV, también provoca mayores pérdidas de peso que la banda gástrica ajustable. Son quizás estos resultados, entre otros múltiples factores, los que han permitido que el *bypass* gástrico y la gastrectomía vertical sean las técnicas más requeridas por equipos tratantes y pacientes en la actualidad.

## Conclusiones

Con el tratamiento quirúrgico de la obesidad se logran bajas de peso y control de las comorbilidades muy superiores a las logradas por modificaciones del estilo de vida y/o terapia farmacológica. La morbilidad y la mortalidad perioperatoria han disminuido en forma muy importante en la última década con la aplicación de la técnica laparoscópica al tratamiento quirúrgico de la obesidad.

## Referencias

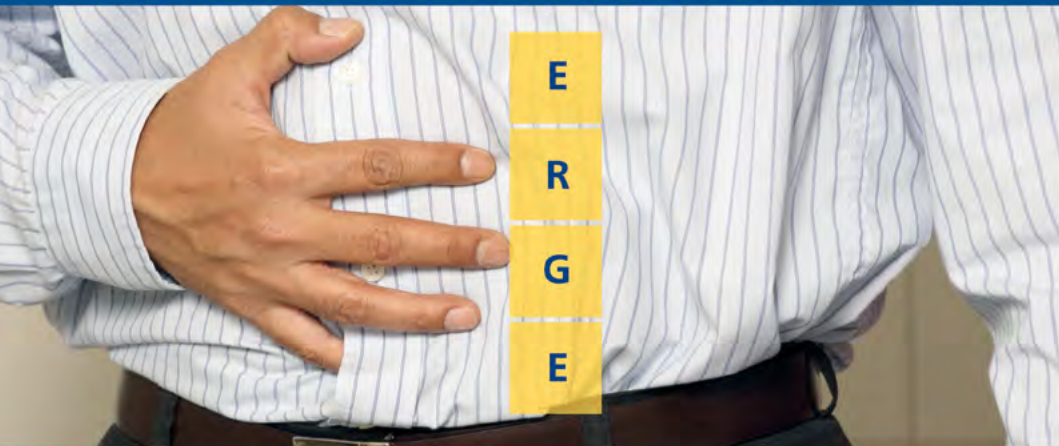
1. Mechanick J, Youdim A, Jones D, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013; 19: 337-72.
2. Yermilov I, McGory M, Shekelle P, Ko C, Maggard M. Appropriateness criteria for bariatric surgery: beyond the NIH guidelines. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1521-7.
3. Dixon J, Zimmet P, Alberti K, Rubino F. International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7: 433-47.
4. Colquitt J, Picot J, Loveman E, Clegg A. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD003641.
5. Buchwald H, Oien D. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg* 2009; 19: 1605-11.
6. ASGE Standards of practice committee, Anderson M, Gan S, et al. Role of endoscopy in the bariatric surgery patient. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1-10.
7. Karamanakos S, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides T. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg* 2008; 247: 401-7.
8. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009; 250: 234-41.
9. Frezza E, Reddy S, Gee L, Wachtel M. Complications after sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2009; 19: 684-7.
10. Maluenda F, Csendes A, De Aretxabala X, et al. Alcohol absorption modification after a laparoscopic sleeve gastrectomy due to obesity. *Obes Surg* 2010; 20: 744-8.

# Zoltum®

Pantoprazol 20/40 mg comprimidos  
Pantoprazol 40 mg inyectable

Cuando hablamos de  
Seguridad...

## EL IBP CON SEGURIDAD COMPROBADA\*



**Zoltum® disponible  
en 3 Presentaciones:**

Zoltum® 20 mg  
Zoltum® 40 mg  
28 Comprimidos

Zoltum IV® 40 mg  
Inyectable

**Sin Interacciones  
Medicamentosas (\*)**

- **Diclofenaco**
- **Anticonceptivos**
- **Diazepam**
- **Clopidogrel(\*\*)**

(\*) European Journal of Gastroenterology & Hepatology 1996, 8(Suppl 1):S21-S25

(\*\*) Canadian Medical Association Journal 2009; 180(7):713-9

IBP: Inhibidor Bomba de Protones. ERGE: Enfermedad reflujo gastroesofágico

# Normix®

Rifaximina alfa

La vía correcta para la **recuperación intestinal**

UN ANTIBIÓTICO  
DISEÑADO  
PARA EL TRACTO  
GASTROINTESTINAL



La Rifaximina es bactericida de uso gastro intestinal

Efectos colaterales no diferentes de placebo

Menos de 0,4% de absorción sistémica

Bajo riesgo de inducción de resistencia bacteriana en el huésped

Amplia experiencia y soporte clínico en gastroenterología

Riesgo no significativo de efectos adversos sistémicos

**Normix**  
Rifaximina alfa

**ANDRÓMACO**

*Drs. Juan Pablo Arab Verdugo y Marco Arrese Jiménez*

## **Definición**

El término colestasis hace referencia a un conjunto de condiciones en las cuales existe un impedimento al normal flujo de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno. La colestasis se asocia característica e independientemente de su causa, a un aumento de las concentraciones séricas de compuestos que son normalmente excretados en la bilis, tales como los ácidos biliares, la bilirrubina y las enzimas canaliculares del hepatocito fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT). Además, la retención de compuestos potencialmente tóxicos en el hepatocito puede determinar la ocurrencia de necrosis y apoptosis de estas células, lo que a su vez resulta en elevación de la concentración sérica de las aminotransferasas. Cuando la colestasis es prolongada, se pueden desencadenar los procesos de fibrogénesis hepática que pueden conducir finalmente al establecimiento de una cirrosis hepática.

## **Etiología**

Las etiologías del síndrome colestásico se resumen en la Tabla 1. Desde un punto de vista práctico las causas de este síndrome pueden ser divididas en intra y extrahepáticas. Esta división se basa en la presencia o ausencia de un impedimento mecánico al normal flujo de bilis demostrable mediante métodos de imágenes convencionales. Dada la elevada frecuencia de patología biliar litiásica en nuestro país, una obstrucción de la vía biliar asociada a la presencia de cálculos en el conducto biliar común, constituye una causa frecuente de colestasis que, en consecuencia, debe ser siempre considerada entre las posibilidades diagnósticas. Ello tiene particular importancia si se tiene en cuenta que la coledocolitiasis puede en ocasiones ser oligosintomática. Otras etiologías relevantes de colestasis extrahepática son las lesiones neoplásicas de páncreas y vía biliar incluyendo las neoplasias de la ampolla de Vater. Por otra parte, entre las causas de colestasis intrahepática siempre se debe tener en cuenta los diagnósticos de cirrosis biliar primaria (CBP) y colestasis asociada a drogas, por constituir las causas más frecuentes en la mayoría de las series. Otros síndromes colestásicos menos frecuentes se observan en contextos clínicos específicos (embarazo, trasplante hepático, trasplante de médula ósea, hepatitis alcohólica o viral) que la mayoría de las veces no representan problemas diagnósticos.

## **Enfrentamiento clínico**

El síndrome colestásico puede tener una presentación clínica variable. Este espectro incluye desde la presencia de alteraciones asintomáticas de laboratorio hasta cuadros clínicos floridos con ictericia y dolor abdominal. En particular, desde el punto de vista anamnésico se debe investigar la presencia de dolor abdominal, baja de peso, coluria intermitente, fiebre y prurito. Interrogar acerca de la ingesta de

**Tabla 1. Causas de colestasis**

| I. Colestasis intrahepáticas   | II. Colestasis extrahepáticas   |
|--|---|
| a. Colestasis crónica del adulto: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Cirrosis biliar primaria</li> <li>ii. Colangitis esclerosante primaria</li> </ul>  | a. Patología biliar litiasica: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Coledocolitiasis</li> <li>ii. Síndrome de Mirizzi</li> </ul>   |
| b. Colestasis crónica en la edad pediátrica y hereditaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Atresia de vía biliar</li> <li>ii. Déficit de alfa-I antitripsina</li> <li>iii. Displasia arteriohepática</li> <li>iv. Enfermedad de Caroli</li> <li>v. Enfermedad de Byler</li> <li>vi. Colestasis benigna recurrente</li> <li>vii. Colestasis familiar intrahepática progresiva</li> <li>viii. Síndrome de Gilbert</li> <li>ix. Síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 y 2</li> <li>x. Síndrome de Dubin-Johnson</li> <li>xi. Síndrome de Rotor</li> <li>xii. Síndrome de Alaille</li> </ul>   | b. Patología biliar benigna/inflamatoria: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Estenosis de la vía biliar (quirúrgica, traumática, isquémica)</li> <li>ii. Pancreatitis crónica</li> <li>iii. Colangiopatía asociada a SIDA</li> <li>iv. Colangitis esclerosante primaria</li> </ul> |
| c. Colestasis de curso agudo/subagudo observadas en contextos clínicos específicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Por drogas (esteroides, clorpromazina, eritromicina, etc.)</li> <li>ii. En el curso de Hepatitis viral (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE)</li> <li>iii. Asociadas a infecciones bacterianas</li> <li>iv. En el embarazo (Colestasis gravídica)</li> <li>v. Colestasis idiopáticas recurrentes benignas</li> <li>vi. Durante la hepatitis alcohólica</li> <li>vii. Rechazo crónico de trasplante hepático</li> <li>viii. Nutrición parenteral total</li> <li>ix. Sepsis no-hepatobiliar</li> <li>x. Colestasis postoperatoria benigna</li> <li>xi. Síndrome paraneoplásico (Síndrome de Stauffer)</li> </ul> | c. Patología biliar neoplásica: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Cáncer de páncreas</li> <li>ii. Colangiocarcinoma</li> <li>iii. Carcinoma ampular</li> <li>iv. Cáncer vesicular infiltrante</li> <li>v. Compromiso tumoral de linfonodos hepato-portales</li> </ul>             |

drogas potencialmente hepatotóxicas es también altamente relevante. Dado el rápido desarrollo de la industria farmacéutica, la introducción de nuevos compuestos es un hecho común que hace imposible que el médico esté al tanto de todas y cada una de las potenciales reacciones adversas de los distintos fármacos. Afortunadamente, hoy se puede tomar ventaja de los recursos electrónicos disponibles en Internet, que permiten obtener información en forma rápida y actualizada\*, además de las iniciativas globales y regionales por obtener bases de datos adecuadas. Debe también tenerse presente el creciente empleo de parte de la población general de suplementos dietéticos y herbales que pueden determinar toxicidad e interrogar al paciente en forma dirigida

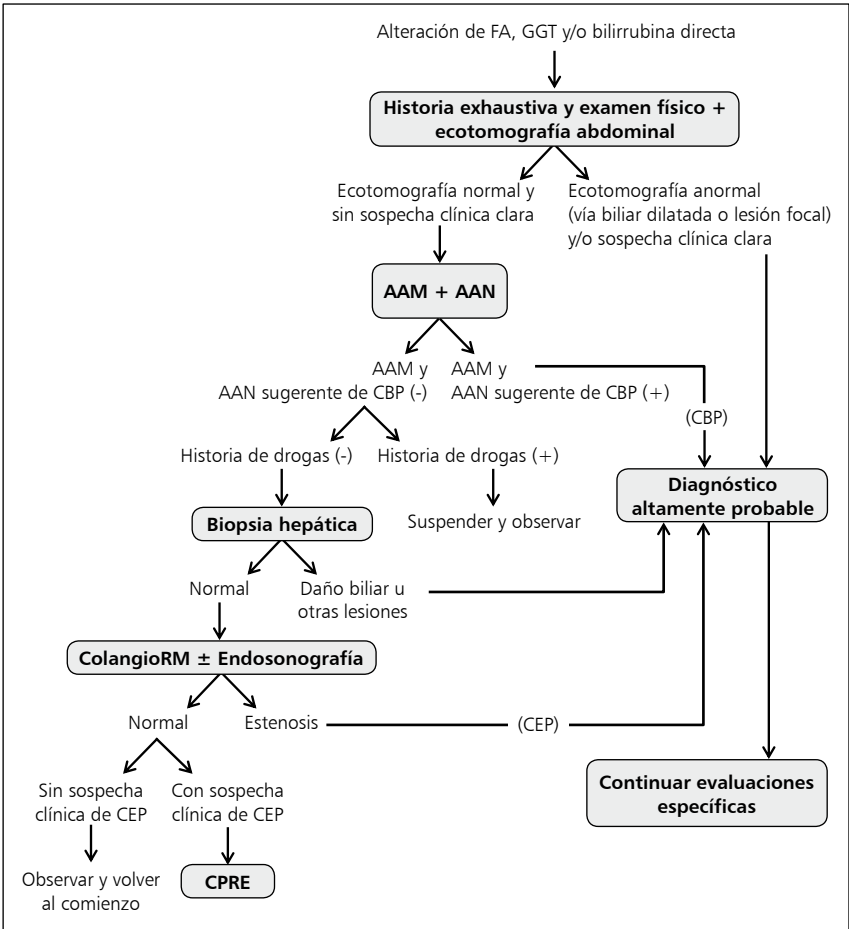
\* Una base de datos de gran utilidad para consultar sobre hepatotoxicidad de drogas es Livertox [<http://www.livertox.nih.gov/>]

al respecto. Finalmente, una vez estudiada la historia clínica personal, el escrutinio de la historia familiar es muy relevante, ya que existen defectos genéticos específicos asociados a un espectro de enfermedades colestásicas, incluyendo colestasis recurrente benignas, la ocurrencia de colestasis durante el embarazo o litiasis intrahepáticas con clara agregación familiar.

Los signos físicos de colestasis son más evidentes cuando la colestasis es de un curso prolongado. Lo más destacable en este sentido es la presencia de signos de grataje por el prurito asociado a esta enfermedad, ictericia y un aumento de pigmentación de la piel. La presencia de xantelasmas es una característica común de la CBP, aunque es menos frecuente de observar en la actualidad debido a que muchos pacientes son sometidos a un trasplante hepático en el curso de su enfermedad.

El contexto clínico es de utilidad para la priorización de las posibilidades diagnósticas. En este sentido y como se mencionó anteriormente, es de importancia tener en cuenta si el síndrome colestásico se presenta en el curso de un embarazo, durante una infección sistémica o en el curso de una hepatitis viral. Los exámenes de laboratorio son de utilidad en la caracterización del síndrome colestásico. El patrón observado es típicamente una elevación significativa de las enzimas canaliculares FA y GGT. Esta última, se eleva la mayoría de las veces en forma paralela a la FA confirmado su origen hepático. El empleo de isoformas de FA ha caído en desuso con la disponibilidad de la determinación de GGT. La elevación de la bilirrubina sérica, de predominio directo, es variable y puede estar ausente. La elevación de aminotransferasas es usualmente poco significativa aunque puede tener elevaciones considerables en colestasis aguda (enclavamiento de un cálculo en el colédoco) que típicamente son transitorias disminuyendo marcadamente dentro de 24 ó 48 horas. La elevación marcada de FA ( $> 8$  veces el valor normal) sugiere la presencia de infiltración hepática difusa (asociada a amiloidosis o linfoma) o a lesiones ocupantes de espacio en el parénquima. Además de los elementos clínicos, que pueden sugerir una u otra etiología, y los exámenes de laboratorio básicos (los contenidos en el “perfil hepático”), es esencial para avanzar en el diagnóstico, el determinar si existe o no dilatación de la vía biliar. El empleo de la ecotomografía abdominal es de gran utilidad en este sentido, porque posee alta sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de fenómenos obstructivos y es un examen accesible y de bajo costo. Sin embargo, dada su dependencia del operador y otras limitaciones técnicas, se debe tener en cuenta que su rendimiento no es perfecto y que puede ser necesario investigar la vía biliar a través de un método más directo. En este sentido, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (ColangioRM) ha contribuido en forma importante al estudio adecuado y no invasivo de la morfología del árbol biliar. Aunque este examen no está disponible en todos los centros, su uso se recomienda en situaciones en que la posibilidad de una obstrucción mecánica es baja y no se anticipa la necesidad de efectuar procedimientos terapéuticos sobre la vía biliar. La Figura 1 entrega un algoritmo sugerido para enfrentar el síndrome colestásico. Cuando se sospecha un origen intrahepático y según el contexto clínico, la utilización de marcadores de autoinmunidad específicos puede orientar el diagnóstico etiológico. En particular, la presencia de anticuerpos antimitocondriales que sugiere la presencia de una CBP.

Las colestasis observadas en el contexto de enfermedades tales como la hepatitis



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de aproximación a un paciente adulto con colestasis. Abreviaciones: FA, fosfatasa alcalina; GGT, gamma-glutamiltanspeptidasa; AAM, anticuerpos antimitocondriales; AAN, anticuerpos antinucleares; CBP, cirrosis biliar primaria; ColangioRM, colangiopancreatografía por resonancia nuclear; CEP, colangitis esclerosante primaria; CPRE, Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

viral aguda por virus A o B, infecciones sistémicas (pielonefritis aguda, neumonías u otras), enfermedad de injerto *versus* huésped en el paciente con trasplante de médula ósea, etc., rara vez representan un problema diagnóstico y pocas veces tiene tratamiento específico. Del mismo modo, la colestasis durante el embarazo es en general de fácil diagnóstico. La observada en el paciente crítico es una condición que ha recibido particular atención recientemente dado que posee implicancias pronósticas y que a veces representa problemas diagnósticos dada su multicausalidad. En casos

en que el origen de la colestasis no es claro o se sospecha una enfermedad hepática subyacente, la realización de una biopsia hepática se plantea una vez descartada la obstrucción de la vía biliar. La biopsia es también de utilidad para cuantificar el daño hepático en enfermedades como la CBP.

## **Tratamiento de la colestasis: estado actual y perspectivas**

El manejo de la colestasis depende de la etiología subyacente. Sin embargo, con excepción de algunas enfermedades específicas, con frecuencia el tratamiento es sintomático y dirigido a manejar las complicaciones del síndrome. En los párrafos siguientes se expone el tratamiento actual de las complicaciones de la colestasis y de las dos enfermedades colestásicas crónicas prototípicas: cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria (CEP).

## **Manejo de las complicaciones de la colestasis**

### ***Prurito***

El síntoma más frecuente de colestasis, que puede determinar una marcada perturbación de la calidad de vida del paciente. Puede asociarse a trastornos del sueño y depresión y se han descrito casos de suicidio por esta causa. El manejo incluye el empleo de resinas de intercambio aniónico como la colestiramina y el coleveselam. Estas resinas son eficaces, pero dan síntomas digestivos (distensión, constipación) que pueden ser mal tolerados por algunos pacientes. Es necesario tener en cuenta que su empleo debe indicarse adecuadamente (antes y después del desayuno y 4 h antes o después de cualquier otra medicación oral). En la segunda línea de agentes para manejo del prurito se encuentran los antihistamínicos y la rifampicina (en dosis de 150 mg dos veces al día) y la sertralina (dosis de 75-100 mg/día, aumentando gradualmente en 25 mg cada 4-5 días desde una dosis inicial de 25 mg) que es bien tolerada y eficaz en el manejo del prurito. El empleo de antagonistas opiáceos (naltrexona y naloxona) han demostrado utilidad y se recomienda para el manejo de prurito refractario. Por otra parte, a pesar de poseer un efecto anticolestásico, el ácido ursodesoxicólico (AUDC) no es eficaz para el manejo del prurito salvo en la colestasis del embarazo. En casos de prurito intratable se ha sugerido el empleo de una forma de diálisis hepática asociada a albúmina.

### ***Fatiga***

Síntoma frecuente (80%) y de difícil manejo. Su etiología se desconoce, pero ha sido asociado a un aumento de tono serotoninérgico en modelos experimentales. Se asocia a somnolencia diurna y a alteraciones de la calidad de vida. No existe un manejo estándar de esta complicación aunque se han publicado resultados promisorios con modafilino, un activador del sistema nervioso central. Sin embargo, el empleo de esta droga ha sido recientemente restringido a la narcolepsia por asociarse a trastornos del ánimo y aumentar el riesgo de suicidio.

### ***Aterosclerosis***

La hiperlipidemia es una complicación frecuente de la colestasis. Pueden observarse niveles muy elevados de colesterol sérico, sin embargo, no es claro que se asocien a mayores complicaciones cardiovasculares. Ello en parte está relacionado a que hiperlipidemia se relaciona a la acumulación de colesterol HDL que es la fuente del colesterol biliar. El uso de estatinas en la colestasis parece seguro y se sugiere en hipercolesterolemias marcadas.

### ***Enfermedad óseo-metabólica***

La colestasis puede asociarse a osteomalacia u osteoporosis, particularmente cuando su curso clínico es muy prolongado como ocurre con CBP. Se asocia con una insuficiente absorción de calcio y vitamina D. Por lo tanto, se debe tener presente y evaluar con densitometría ósea. La administración de suplementos de calcio es beneficiosa en pacientes con colestasis prolongada (Ej. tres o más meses de duración) como también el empleo de bifosfonatos en presencia de osteoporosis documentada.

### ***Deficiencia de vitaminas liposolubles***

Los pacientes con colestasis prolongadas deben recibir suplementos de las vitaminas A, D, E y K a fin de prevenir las manifestaciones clínicas que resultan de la deficiencia de las mismas.

## **Terapia de enfermedades específicas**

### ***Cirrosis biliar primaria***

La CBP es una enfermedad crónica de etiología desconocida que se caracteriza por la ocurrencia de inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos. Ello determina la presencia de alteraciones de laboratorio compatibles con colestasis. Luego de años de evolución, puede evolucionar a una cirrosis hepática establecida y presentar las manifestaciones propias de la misma. Las manifestaciones clínicas cardinales son el prurito, la ictericia y la presencia de xantomas y xantelasmas. La CBP suele afectar a mujeres (relación mujeres: hombres 9:1) entre los 40 y 60 años. No hay evidencias epidemiológicas sólidas que permitan afirmar que la enfermedad sea hereditaria ni que afecte a determinados grupos étnicos o sociales. Histológicamente se distinguen cuatro estadios que incluyen desde la llamada lesión biliar florida hasta la fase final de cirrosis. Su patogenia es desconocida. Sin embargo, la frecuente asociación con enfermedades autoinmunes, la presencia de autoanticuerpos (anti-mitocondria) y de numerosas alteraciones de la inmunorregulación, sugieren naturaleza autoinmune.

El tratamiento de la CBP debe ser conducido por un hepatólogo con experiencia y se basa en prevenir o aliviar los síntomas y las consecuencias de la colestasis crónica y en lo posible detener el daño de los conductos biliares para prevenir la progresión de la enfermedad. Si el paciente está bien nutrido no requiere medidas dietéticas específicas. El empleo de AUDC puede prevenir la progresión de la enfermedad y su uso con este fin, aunque aún controversial, ha sido demostrado en estudios randomizados. Por ello, el AUDC, es hoy considerado la terapia estándar en la CBP.

Se recomienda en dosis de 13-15 mg/kg/día con el objetivo de que se reviertan las alteraciones de laboratorio en forma significativa. Dos estudios independientes han demostrado que una reducción de 40% de los niveles basales de FA o la normalización de los niveles de bilirrubina, se asocian a un incremento de la sobrevida esperada de acuerdo a los modelos predictivos de la Clínica Mayo. Esta respuesta se observa en 60% de los casos y es más frecuente en pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad. Cuando la respuesta es sub-óptima puede considerarse el empleo de otras drogas como la budesonida. En etapas avanzadas, los pacientes con CBP deben ser considerados como candidatos para un trasplante hepático como terapia definitiva. Los criterios más usados para definir el momento más adecuado para el trasplante son la hiperbilirrubinemia y la presencia de complicaciones asociadas a la hipertensión portal. Los pacientes con niveles de bilirrubina superiores a 6 mg/dl deben considerarse candidatos a trasplante al igual que aquellos con ascitis refractaria, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o carcinoma hepatocelular.

### ***Colangitis esclerosante primaria***

La CEP es una enfermedad hepática colestásica crónica que se caracteriza por inflamación y fibrosis del árbol biliar. La fibrosis determina fenómenos obstructivos a nivel intra o extrahepático y puede determinar el desarrollo de cirrosis biliar con las consecuencias respectivas. La CEP es una enfermedad de patogenia desconocida en la que la injuria de los ductos biliares es de tipo inmunológica. Dada la frecuente asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, se ha postulado que el daño del árbol biliar obedece a la existencia de antígenos comunes en el intestino y la vía biliar, o a la ocurrencia de bacteremias frecuentes en la crisis de colitis.

No existen terapias demostradamente efectivas para la CEP. El empleo de AUDC en dosis regulares y de un manejo endoscópico de las estenosis dominantes de la vía biliar constituyen la base de la terapia actual. La terapia inmunosupresora puede considerarse en pacientes con características de sobreposición con hepatitis autoinmune. El empleo de antibióticos puede ser de utilidad para prevenir la colangitis recurrente. Dependiendo del grado de suficiencia hepática debe considerarse el trasplante hepático en pacientes seleccionados. Los pacientes con CEP deben ser seguidos regularmente ante la posibilidad de desarrollar colangiocarcinomas.

### **Perspectivas terapéuticas**

En la última década se han producido importantes avances en el conocimiento de los fenómenos fisiopatológicos que ocurren en la colestasis y particularmente en las respuestas adaptativas hepáticas y extrahepáticas a la retención de compuestos colefilicos. Con relación a ello, se encuentran en estudio o desarrollo nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de la colestasis que apuntan a mejorar la capacidad excretora hepática y a aminorar el daño hepatocitario. Dichas estrategias incluyen el empleo de agonistas de receptores nucleares (PXR, CAR, FXR), nuevos ursoderivados, como el ácido nor-ursodeoxicólico que es un potente colerético con efectos colangioprotectores y que se encuentra actualmente en evaluación para el tratamiento

de la CEP; agonistas de TGR5/GpBAR, un receptor de membrana acoplado a proteína G que puede modular la inmunidad innata intrahepática y modular la inflamación asociada a la colestasis y nuevas terapias del prurito basadas en la interferencia de la acción del ácido lisofosfatídico/autotaxina, recientemente identificado como un pruritígeno relevante en la colestasis.

## Conclusiones

La colestasis constituye un conjunto de condiciones que requieren una aproximación diagnóstica adecuada, ya que puede, cuando la colestasis es prolongada, desencadenar los procesos de fibrogénesis hepática conducentes al establecimiento de una cirrosis hepática. La terapia se basa en tratar la causa de base y en el manejo sintomático de su principal manifestación, el prurito. Se espera que estudios clínicos con drogas con acción anti-colestásica o diseñadas para el manejo del prurito contribuyan al desarrollo, en los años venideros, de nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de las enfermedades colestásicas.

## Referencias

1. Arab JP, Glasinovic E, Arrese M. Colestasis: Fisiopatología y Tratamiento. En: Avances en Hepatología. En: Tagle M, Bussalleu A (Eds) Avances en Hepatología 2012. Universidad Peruana Cayetano Heredia Lima 2012. págs 125-44.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67.
3. Heathcote E. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 776-82.
4. Gordon S. Jaundice and cholestasis. Some common and uncommon causes. *Postgrad Med* 1991; 90: 65-71.
5. Seeff L. Herbal hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 577-96.
6. Bull L. Hereditary forms of intrahepatic cholestasis. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 336-42.
7. Kaplan M, Gershwin M. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1261-73.
8. Arrese M, Karpen S. Nuclear receptors, inflammation, and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 473-8.
9. Selmi C, Bowlus C, Gershwin M, Coppel R. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377 (9777): 1600-9.
10. Padda M, Sánchez M, Akhtar A, Boyer J. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011; 53: 1377-87.

---

# VIRUS DE LA HEPATITIS

---

*Dr. Humberto Ibarra Vargas*

## **Introducción**

Los principales agentes hepatotropos en el hombre se identifican con las letras A, B, C, D y E. La infección por estos agentes está presente en todo el mundo y la importancia relativa de cada virus se relaciona entre otros, con factores epidemiológicos, socio-sanitarios, ambientales, culturales y de fácil desplazamiento de las personas entre los países.

Si bien la infección cursa mayormente en forma asintomática (detección de marcadores virales específicos y/o alteraciones bioquímicas), en otros casos se manifiesta clínicamente evolucionando a la mejoría. Sin embargo, puede presentarse también en forma aguda fulminante, como también en forma crónica, cirrosis y vincularse al cáncer hepático.

## **Virus de la Hepatitis A (VHA)**

Es un virus RNA del género *Hepatovirus* de la familia *Picornavirus*. Mide de 27 a 32 nm de diámetro de simetría icosaédrica. Está compuesto de una región no codificante y regiones de proteínas estructurales (VP1, VP2, VP3 y VP4) y no estructurales (Figura 1). La comparación de la secuencia nucleotídica basada en la región VP1/2A se ha utilizado para identificar 7 genotipos (I, II, III y VII humanos y IV, V y VI de simios). A pesar de la heterogenicidad genética sólo existe un serotipo. Esto significa que individuos infectados por VHA en cualquier parte del mundo están protegidos de reinfección de otras partes del mundo. Preparaciones de inmunoglobulinas y/o vacunas de virus aislados en Australia o Costa Rica protegen de la infección en toda la orbe.

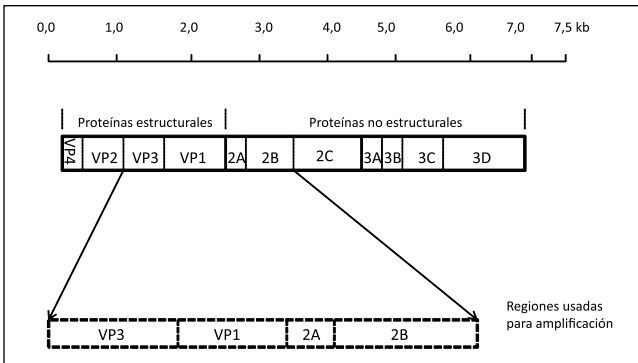
Este virus requiere largo período de adaptación para crecer en células de cultivo y raramente tiene efecto citopático. Es estable en medio ambiente al menos 1 mes. La inactivación requiere cocción de alimentos sobre 85°C y la desinfección de superficies 1 minuto de contacto con dilución de hipoclorito de sodio al 1:100.

### ***Modos de transmisión y fuentes de infección***

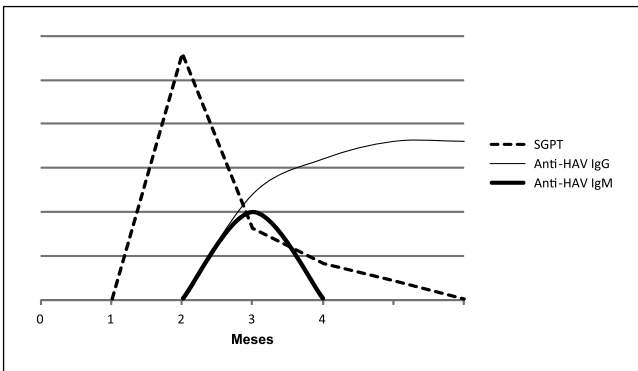
Alimentos y agua contaminada. Los casos esporádicos y las epidemias se asocian a consumo de algunos mariscos (bivalvos), verduras (lechugas, cebollines y diferentes ensaladas), frutas (distintos tipos de berries), granizados de bebidas y en general, alimentos contaminados con aguas servidas. También se ha descrito en situaciones de estrecho contacto familiar y en niños con pocas normas de higiene. Otros modos de transmisión se relacionan con viajes a países donde el VHA es endémico, como también antecedentes de uso de drogas ilícitas y contacto sexual entre hombres. La secuencia de marcadores de VHA y elevación de transaminasas, se observa en Gráfico 1.

### ***Epidemiología y prevención en Chile***

Se presenta como endemia intermedia, con ciclos epidémicos que desde 1990 son de menor frecuencia e intensidad, debido a una mejoría en la situación socioeconómica



**Figura 1.** Organización genómica del virus hepatitis A.



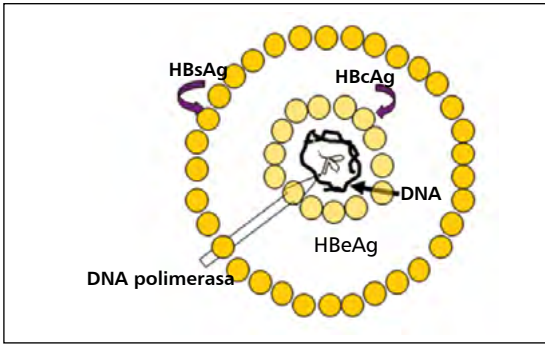
**Gráfico 1.** Transaminasas y marcadores virales en Hepatitis A.

y sanitaria en nuestro país. En los últimos 7 años, las tasas se han mantenido bajas, con un riesgo inferior a 6 por cien mil habitantes. Este escenario ha desplazado la infección a edades mayores. La hepatitis por virus A no evoluciona a daño hepático crónico. Las estrategias de prevención incluyen aplicación de inmunoglobulina y vacunas. En Chile no existe programa de inmunización universal contra hepatitis A.

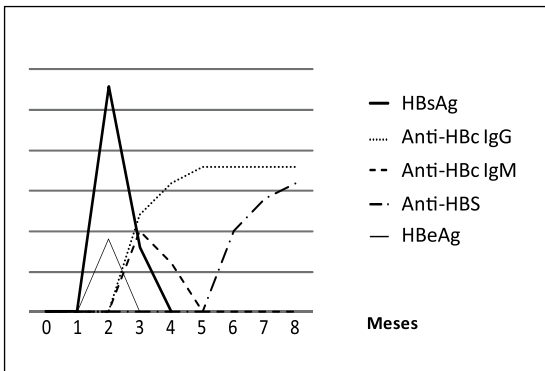
### Virus de la Hepatitis B

Es el virus DNA humano más pequeño, de la familia *Hepadnavirus* con un genoma de 3.200 nucleótidos. La doble hebra circular de DNA contiene superpuestos 4 marcos de lectura abierto (ORF), que codifican DNA polimerasa (P), proteínas de superficie HBsAg (S), proteínas del core HBcAg (C) y proteína X HBx Ag (X). (Figura 2). La secuencia de marcadores en VHB se observa en Gráfico 2.

El análisis de la divergencia de secuencias genómicas del VHB ha identificado 10 genotipos (A hasta J) y varios subtipos en diferentes zonas geográficas. Por ejemplo, el genotipo F se encuentra en América Central y en Sudamérica.



**Figura 2.** Representación esquemática de virus hepatitis B.



**Gráfico 2.** Cinética de marcadores virales en hepatitis B.

### **Modos de transmisión y fuentes de infección**

Se transmite por vía parenteral, percutánea, contacto sexual y perinatal. Las fuentes de infección son sangre y derivados y secreciones biológicas. Se incluye en enfermedades de transmisión sexual (ETS).

### **Epidemiología y prevención**

A pesar de la seguridad y eficiencia de vacunas disponibles para hepatitis B desde más de 20 años, la infección permanece como problema de salud pública provocando hasta un millón de muertos a nivel mundial. La hepatitis por virus B puede evolucionar a daño hepático crónico y se relaciona con cáncer hepático.

En Chile, la hepatitis B es de baja endemicidad, con prevalencia poblacional de 0,15%, (IC 95%: (0,04-0,53)). Pero a partir del año 2005, se observa una tendencia al alza en las tasas de notificación, especialmente entre los años 2008 y 2010. En el año 2011, el Instituto de Salud Pública, confirmó 878 casos de hepatitis B, principalmente en regiones: Metropolitana, Bío Bío y Valparaíso. Para el VHB se utilizan vacunas recombinantes solas o en combinación contra el VHA (ver capítulo correspondiente). En nuestro país, desde 2006 se aplica inmunización universal para niños.

## Virus de la Hepatitis C

Es un virus RNA de 9.369 nucleótidos del género *Hepacivirus* dentro de la familia *Flavivirus*. Es reconocido como hepatotropo y linfotropo. Se clasifica en 6 genotipos mayores (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y más de 80 subtipos. El genotipo 1 y subtipos 1a y 1b son los más frecuentes, predominando en América y Europa. El subtipo 1b predomina en Asia. Tipos 2 y 3 se encuentran en Norteamérica y países de Sudamérica. La genotipificación se utiliza para predecir la respuesta a terapia antiviral. El RNA codifica una gran poliproteína de 3.000 aminoácidos en un simple marco de lectura abierto (ORF) con 3 proteínas estructurales (C, E1, E2). La proteína estructural 5' Core es el principal constituyente de la nucleocapside. E1 y E2 son glicoproteínas de envoltura. Las proteínas no estructurales 3' son NS1 y NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B (Figura 3). Existe alto grado de mutaciones en dos regiones de las glicoproteínas E2 de la envoltura que se designan como regiones hipervariables. La

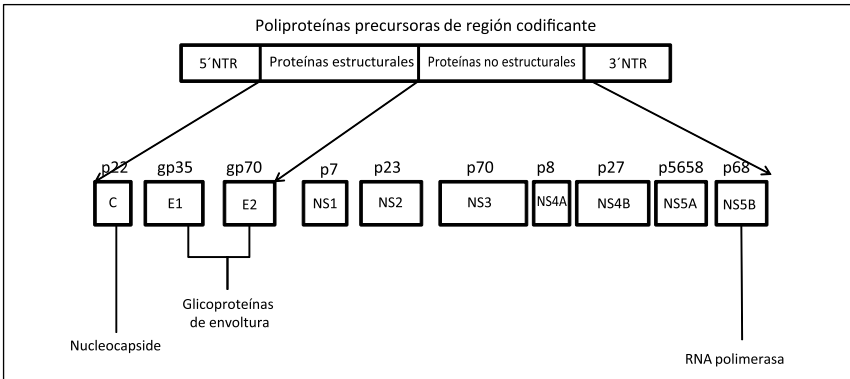


Figura 3A. Organización genómica del virus hepatitis C.

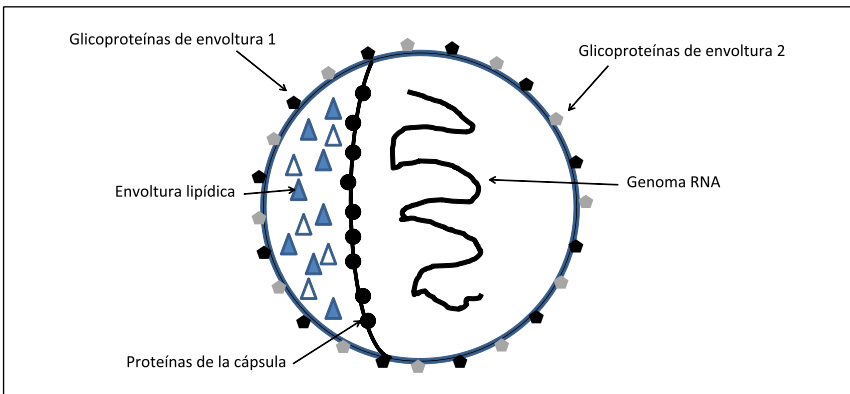


Figura 3B. Representación esquemática del virus hepatitis C.

región más conservada 5' se usa para el desarrollo en laboratorio de técnicas más sensibles para su detección. El acoplamiento del virus a la superficie del hepatocito, seguido de la entrada al endosoma, es el primer paso de una cascada de interacciones entre el virus y la célula hepática. Por esto, en la terapia antiviral deben considerarse fármacos inhibidores de acoplamiento, como además postacoplamiento intracelular y fusión intracelular.

### **Modo de transmisión y fuentes de infección**

Es similar a otras infecciones que se transmiten parenteralmente como VIH y VHB. El riesgo de transmisión por transfusión cambió a partir de la pesquisa del VHC en bancos de sangre, por lo cual existe una cohorte de individuos infectados previamente y crónicamente asintomáticos de rango etario 40 a 50 años (baby boomers).

Los principales casos de VHC están asociados a factores como: drogadicción endovenosa (frecuente en Europa), uso de inhaladores de cocaína nasal, tatuajes, piercing. Accidentalmente agujas infectadas, hemodiálisis. También transmisión vertical de madre a hijo y probable contacto sexual. Pero en más del 30% de los casos no se logra identificar la fuente de contagio.

### **Epidemiología y prevención**

Se calcula que existen 170 millones de personas en el mundo infectadas con VHC, por lo que la OMS ha definido a esta enfermedad como un problema de salud pública global. El VHC es responsable del 27% de los casos de cirrosis hepática y del 25% de los casos de carcinoma hepatocelular en el mundo. Representa la primera causa de trasplante hepático mundial, situación que también sucede en Chile.

La prevalencia varía de baja (< 2,5%) en Norteamérica, Europa, Australia a intermedia (2,5% a 10%) en algunos países mediterráneos, sudamericanos, africanos y alta (> 10%) en Egipto, Camerún, Bolivia y Mongolia.

Para Chile, los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) arrojan una prevalencia de 0,12% (IC 95%: 0,00-0,24%) en la población general.

Dada el alto grado de mutaciones y variabilidad genética (quasiespecies), actualmente no se dispone de vacunas contra VHC.

### **Virus de la Hepatitis D**

Está presente en muchas regiones del mundo, pero su tendencia es declinación global, aun cuando hay regiones específicas en Asia que han aumentado su prevalencia, especialmente en drogadicción endovenosa, homosexualidad y prostitución. Se estima que 18 millones de personas están infectadas con VHD. Es un virus RNA defectuoso que requiere VHB para su replicación. Se conocen 3 genotipos de los cuales el tipo III predomina en Norte y Sudamérica. No hay casos descritos en Chile.

### **Virus de la Hepatitis E**

Es un virus esférico RNA de 32 a 34 nanómetros y 7,2 kb de longitud clasificado en la familia *Hepadnaviridae*. Tiene 3 ORF que codifican diferentes proteínas. ORF1 codifica

poliproteínas no estructural de 1.600 aminoácidos. ORF2 formado por proteínas de la capsida con 660 aminoácidos y ORF3 fosfoproteínas asociadas al citoesqueleto. Se conocen 4 genotipos. Genotipo 1 corresponde a aislados humanos de Asia y Norteamérica. Genotipo 2 de México y países de África. Los genotipos 3 y 4 incluyen cepas aisladas de humanos, de cerdo y otras especies animales de países industrializados y en desarrollo. El virus hepatitis E porcino (swine HEV) ha sido documentado en varios países incluyendo Chile sugiriéndose como infección zoonótica.

Comparado con VHA es menos resistente a condiciones ambientales y temperatura.

### ***Modos de transmisión y fuentes de infección***

En condiciones epidémicas, el VHE se transmite principalmente por beber agua o alimentos contaminados con deposiciones. En el sur de Asia las epidemias suceden en épocas de inundaciones. También hay evidencias de transmisión de persona a persona comparable a hepatitis A, especialmente en condiciones de hacinamiento.

### **Epidemiología**

Constituye un severo problema de salud pública presentándose como formas epidémicas y esporádicas. La OMS estima que un tercio de la población mundial ha sido infectado con el VHE. La hepatitis por virus E no evoluciona a daño hepático crónico. En Chile se necesita actualizar estudios de incidencia y prevalencia de VHE. No se dispone de vacunas para su prevención.

### **Diagnóstico de Hepatitis viral**

El diagnóstico específico de los diferentes virus de hepatitis y su interpretación se observa en la Tabla 1. La negatividad de los marcadores en presencia de un cuadro clínico compatible sugiere diagnóstico de hepatitis no A-E.

**Tabla 1. Diagnóstico virológico de hepatitis viral**

| <b>Marcador</b>   | <b>Interpretación</b>  |
|---|--|
| <b>Anti-HAV IgM</b><br>Anti-HAV IgG   | <b>Infección aguda por virus A</b><br>Infección anterior-Inmunidad al virus A  |
| <b>Anti-HBc IgM</b><br>Anti-HBc IgG<br>HBsAg<br>Anti-HBs<br>HBeAg<br>Anti-HBe | <b>Infección aguda por virus B</b><br>Infección anterior por virus B<br>Portador "asintomático" de virus B o infección aguda por virus B<br>Infección anterior-Inmunidad al virus B<br>Infección por virus B en replicación<br>Resolución de infección aguda |
| <b>Anti-HEV IgM</b><br>Anti-HEV IgG   | <b>Infección aguda por virus E</b><br>Infección anterior por virus E o infección aguda   |
| <b>Anti-HCV</b>   | <b>Infección aguda o anterior por virus C</b><br><b>(debe efectuarse PCR para virus C)</b>   |

## Referencias

1. Hussain Z, Husain S, Almajhdi F, Kar P. Immunological and molecular epidemiological characteristics of acute and fulminant viral hepatitis A. *Virology* 2011; 8: 254.
2. González C. Situación epidemiológica de la hepatitis A en Chile. Ministerio de Salud, Chile. <http://epi.minsal.cl/epi/html/presenta/Taller2012/Presentaciones26deSeptiembre/JornadaTarde/02Hepatitis%20A%20Cecilia.pdf> (Conexión 15-4-13).
3. Kao J. Molecular epidemiology of hepatitis B Virus. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 255-61.
4. Departamento Epidemiología, Ministerio de Salud, Chile. Informe anual Hepatitis B, año 2011. [http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/HepatitisB/HepB\\_2011.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/HepatitisB/HepB_2011.pdf) (Conexión 16-4-13).
5. Samal J, Kandpal M, Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 142-63.
6. Ministerio de Salud, Chile. Guía clínica Manejo de la infección por virus C de la hepatitis, 2009. <http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/81a0867092b39f15e04001011f0114b2.pdf> (conexión 16-4-13).
7. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infect Dis* 2012; 12 (Suppl 2): S2.
8. Abbas Z, Jafri W, Raza S. Hepatitis D: scenario in the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 554-62.
9. Teshale E, Hu J. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World J Hepatol* 2011; 3: 285-91.
10. Valenzuela M. Importancia de las vacunas contra los virus de las hepatitis A y B en Chile. *Rev Med Chile* 2009; 137: 844-51.



# HEPATITIS AGUDA

*Dra. Leyla M. Nazal Ortiz*

## Definición

La hepatitis aguda se define como la inflamación del parénquima hepático de aparición reciente (menos de seis meses), de curso autolimitado en persona previamente sana, a consecuencia de múltiples etiologías, tales como virus, fármacos, isquemia, tóxicos, alcohol u otros (Tabla 1). Las hepatitis agudas más frecuentes en la práctica clínica son las virales, producidas por virus hepatotropos, que tienen afinidad selectiva por las células hepáticas (A, B, C, Delta, E, G y otros). La hepatitis puede presentarse de manera asintomática como hallazgo en exámenes de laboratorio, o con síntomas de distinta magnitud, desde aquellos leves que no requieren tratamiento específico hasta insuficiencia hepática aguda grave que pudiera requerir trasplante hepático.

## Epidemiología

La etiología más frecuente de hepatitis aguda es la infecciosa viral. De ellas la principal, tanto en Chile como en el mundo, es la hepatitis A, que afecta a adultos jóvenes y niños, estimándose 1,4 millones de infecciones anuales a nivel mundial. Un estudio nacional, en población del sur, reportó al virus hepatitis A como causa del 79,5% de los casos. La hepatitis E aguda es más frecuente en áreas endémicas (África, Asia y China), pudiendo manifestarse como hepatitis crónica en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos, infectados con VIH, o en tratamiento con

**Tabla 1. Etiología hepatitis aguda**

|  |
|--|
| <b>Hepatitis virales</b><br>Hepatitis A, B, C, D, y E<br>Virus Epstein Barr<br>Citomegalovirus<br><i>Herpes simplex</i><br>Coxsackie<br>Adenovirus |
| <b>Alcohol</b>   |
| <b>Drogas o toxinas</b><br>Predecible o dosis dependientes (paracetamol)<br>Impredecible o idiosincrática  |
| <b>Tóxicos ambientales</b>   |
| <b>Isquemia</b>  |
| <b>Hepatitis autoinmune</b>  |
| <b>Enfermedad de Wilson</b>  |

rituximab. Las hepatitis por virus B y C tienen mayor importancia en países asiáticos y en muchas regiones subdesarrolladas de África y Asia. La hepatitis D se presenta exclusivamente en asociación con hepatitis B aguda o crónica, pudiendo llevar a insuficiencia hepática fulminante en 1% de los pacientes coinfectados.

En cuanto a etiologías no infecciosas, la hepatitis autoinmune presenta una incidencia de 1 a 2 casos por 100.000 hab/año y prevalencia de 10 a 20/100.000 en población norteamericana, siendo 3,6 veces más frecuente en mujeres. En 25% de los casos se presenta de forma aguda, similar a lo reportado en Chile (23%).

La epidemiología de las hepatitis por tóxicos o drogas es difícil de precisar, sin embargo en pacientes añosos, se describe que hasta un tercio de las hepatitis agudas se deben a medicamentos.

Otras causas menos frecuentes son el hígado graso obstructivo, síndrome de Budd-Chiari agudo, o como primera manifestación de una enfermedad de Wilson (ver capítulo Enfermedades metabólicas del hígado).

## **Etiopatogenia**

En las hepatitis virales, el daño hepático es secundario a la respuesta inmune del huésped. La replicación del virus A ocurre en el citoplasma del hepatocito. El daño hepatocelular y la destrucción del hepatocito infectado está mediado por el sistema HLA, linfocitos T CD8+ específicos y células natural killer. Se ha observado que Interferón-gamma juega un rol central en este proceso. La severidad de la infección tiene relación con la intensidad de respuesta del sistema inmune del huésped.

En las hepatitis autoinmunes, la patogenia no está del todo aclarada, sin embargo, se ha planteado que se produce por la interacción de un gatillante, tales como virus o drogas y el ambiente, en un individuo genéticamente susceptible.

Las hepatitis por tóxicos o drogas pueden producirse por toxicidad directa o reacción de hipersensibilidad. En ellas se observan tres patrones de daño: hepatocelular (citotóxico), colestásico (por injuria de conductos biliares), o mixto. Ante la injuria la célula hepática desarrolla mecanismos de defensa que incluyen la acción enzimática de las glutatión-S-transferasas, peroxidasas, hidrolasas y glucuronil transferasas. La susceptibilidad a ciertos medicamentos podría estar influenciada por déficit genético de dichas enzimas.

## **Clínica**

Las hepatitis víricas pueden presentarse de forma icterica o anictérica. En la forma clásica, se distinguen tres fases de la enfermedad: prodrómica o pre-ictérica, icterica (asociada a una disminución de los síntomas) y convalecencia, con remisión del cuadro clínico.

Los síntomas y signos en la fase prodrómica son similares a los de otras infecciones víricas, con compromiso del estado general, anorexia, sensación febril, náuseas y vómitos. Se agregan ictericia, dolor abdominal en hipocondrio derecho y hepatomegalia. Esta fase dura en promedio 5 días, pudiendo extenderse por semanas.

Posteriormente disminuye la sintomatología general, apareciendo la ictericia, la cual puede durar hasta 20 días. Pueden agregarse manifestaciones extra-hepáticas tales como artralgias, glomerulopatías, alteraciones hematológicas u otros, siendo más frecuente en hepatitis B o etiologías autoinmunes. Otras presentaciones menos frecuentes son la bifásica, caracterizada por la reaparición de síntomas y/o signos luego de un período de recuperación, o colestásica, donde se agrega el prurito y mayor intensidad de ictericia. En ocasiones el curso puede ser prolongado, con duración de hasta 4 a 5 meses, o crónico, cuando permanece por más de seis meses.

En el caso de la etiología autoinmune, se pueden presentar, además de los síntomas generales, manifestaciones de autoinmunidad, tales como artralgias. Su presentación clínica es heterogénea y fluctuante, con un espectro que incluye pacientes asintomáticos con alteración leve de aminotransferasas, hasta hepatitis fulminante.

Las hepatitis por drogas o tóxicos se presentan de manera inespecífica, habitualmente detectadas por alteraciones de laboratorio con elevación de transaminasas o fosfatasas alcalinas y escasa sintomatología. Sin embargo, un porcentaje menor de pacientes pueden sufrir una hepatitis fulminante. La diferenciación clínica con hepatitis viral es habitualmente por descarte y requiere apoyo de laboratorio.

En la hepatitis isquémica se observa elevación importante y brusca de transaminasas en pacientes hospitalizados por patologías graves, o que han presentado hipovolemia o *shock*.

Cualquiera de las etiologías anteriormente descritas puede presentarse o progresar a hepatitis fulminante o insuficiencia hepática aguda grave. Esta se caracteriza por la aparición de síntomas y signos de insuficiencia hepática en el contexto de una hepatopatía aguda en un hígado previamente sano. Esta entidad se debe sospechar en presencia de encefalopatía hepática, caída de protrombina a menos de 50%, aparición de equimosis o hipoglucemia. Se debe considerar que la prolongación del tiempo de protrombina puede ser secundario a colestasia. El diagnóstico diferencial se realiza administrando vitamina K (10 mg por vía intravenosa) y determinando el tiempo de protrombina 12 horas más tarde.

## Enfoque diagnóstico

La sospecha de hepatitis aguda se basa en el cuadro clínico descrito, asociado a alteración de pruebas hepáticas. La causa puede ser inferida por el contexto clínico, como es el caso de las hepatitis isquémicas, o clínico epidemiológico, como en las hepatitis virales. La hepatitis A y E tienen similar presentación clínica, debiendo sospecharse hepatitis E en contexto de viajes a zonas endémicas. La hepatitis B se presenta en pacientes con conductas de riesgo, las cuales deben ser interrogadas dirigidamente. La hepatitis autoinmune se debe sospechar principalmente en mujeres jóvenes, aunque puede presentarse tanto en niños como en adultos, en especial en presencia de otros síntomas de autoinmunidad o enfermedades autoinmunes asociadas (ej. hipotiroidismo, enfermedad celíaca). Frente a la sospecha de hepatotoxicidad debe realizarse una historia farmacológica detallada e interrogar al paciente respecto del consumo de fármacos homeopáticos o de hierbas medicinales (Tabla 2).

**Tabla 2. Circunstancias que pueden sugerir la causa de una hepatitis aguda**

| Circunstancia                               | Diagnóstico probable  |
|---|---|
| Viaje reciente a país en vías de desarrollo | Hepatitis A, E  |
| Contacto reciente con una persona icterica  | Hepatitis A   |
| Promiscuidad sexual                         | Hepatitis B   |
| Drogas endovenosas                          | Hepatitis B, C o D  |
| Hospitalización reciente                    | Hepatitis C   |
| Consumo de medicamentos                     | Hepatitis tóxica  |
| Consumo de productos fitoterapéuticos       | Hepatitis tóxica  |
| Consumo de drogas recreacionales            | Hepatitis tóxica  |
| Episodio de hipotensión grave reciente      | Hepatitis isquémica   |
| Quimioterapia antineoplásica                | Hepatitis B (reactivación)  |
| Inmunosupresión                             | Hepatitis por virus no hepatotropos: Citomegalovirus, <i>Herpes simplex</i> , Varicela-zoster |

Una vez establecida la sospecha de hepatitis aguda, la evaluación se inicia con test de laboratorio general y serología de virus hepatotrópos orientada a descartar las causas infecciosas.

En presencia de síndrome mononucleósico, generalmente en pacientes jóvenes con exudado faríngeo y adenopatías, se debe solicitar estudio de Citomegalovirus y del Epstein Barr, ya sea en la evaluación inicial o en segunda consulta. El resto de los exámenes diagnósticos se solicitarán de acuerdo al grado de sospecha establecido en la aproximación inicial, en base a clínica, contexto epidemiológico y examen físico (Tabla 3).

Clásicamente la alteración de pruebas hepáticas sigue el patrón hepatocelular (predominancia de alteración de SGOT/SGPT), aunque algunos casos cursan con patrón colestásico (predominancia de alteración de bilirrubina, fosfatasas alcalinas-FA y GGT), lo que confiere una primera orientación diagnóstica, si bien el patrón de elevación raramente es diagnóstico por sí mismo. La temporalidad, fluctuación, magnitud de la elevación y contexto clínico permiten orientar la causa. En las hepatitis virales, se observa elevación significativa de transaminasas (TA) mayor de 10 veces lo normal, cuyo “*peak*” precede la aparición de ictericia. El descenso de TA es progresivo en semanas o meses.

Por su parte, la hepatitis autoinmune se asocia a hallazgos inmunológicos positivos, con presencia de anticuerpos circulantes e inmunoglobulinas elevadas. Característicamente se presenta con elevación de aminotransferasas por sobre fosfatasas alcalinas y GGT. El rango de elevación de transaminasas es amplio, habitualmente con marcadas elevaciones, aunque puede presentarse con elevación menos de 3 veces el valor normal, asociado a muy leve elevación de GGT y fosfatasas alcalinas. Aproximadamente 5% de pacientes se presenta con colestasia, con valores de fosfatasas alcalinas promedio sobre 1.000 UI/L, lo que obliga a descartar otras causas de

Tabla 3. Exámenes diagnósticos de hepatitis aguda

| Examen a realizar   | Entidad                                    |
|---|--|
| IgM Hepatitis A   | Hepatitis viral A                          |
| IgM anticore, HbsAg   | Hepatitis B                                |
| Inmunoglobulinas, autoanticuerpos   | Hepatitis autoinmune                       |
| Ceruloplasmina, cupruria 24 h   | Enfermedad de Wilson                       |
| Anticuerpos heterófilos (Paul-Bunell), Monotest, Anti-VEB (VCA) IgG, IgM, PCR           | Hepatitis por virus de Epstein-Barr        |
| Anti-CMV IgM, IgG, proteína pp65, PCR   | Hepatitis por Citomegalovirus              |
| Lesión cutánea: prueba de Tzanck, inmunofluorescencia, cultivo, PCR<br>IgG IgM anti VHS | Hepatitis por <i>Herpes simplex</i>        |
| Lesión cutánea: prueba de Tzanck, inmunofluorescencia, cultivo, PCR<br>IgG IgM anti VVZ | Hepatitis por virus <i>Varicela-zoster</i> |
| Anticuerpos anti-VHE  | Hepatitis E                                |

HbsAg: antígeno de superficie B, CMV: citomegalovirus, VEB: virus Epstein Barr, VVZ: virus *Varicela zoster*, VHS: virus *Herpes simplex*; VEH: virus hepatitis E.

colestasia intra y extrahepática. A nivel de laboratorio, la elevación de transaminasas e inmunoglobulina G, con títulos de autoanticuerpos positivos (mayor 1:40) y ausencia de virus dan la aproximación diagnóstica. No existen criterios patognomónicos por lo que el diagnóstico se basa en el conjunto de hallazgos de laboratorio, serológicos e histológicos. Se han desarrollado criterios diagnósticos por un panel de expertos que permiten sospechar esta entidad (Tabla 4). La importancia de la histología ha sido validada en los distintos puntajes (scores) diagnósticos, por lo que se debiera biopsiar todo paciente con sospecha de enfermedad hepática autoinmune que no presente contraindicación o comorbilidad importante.

Las hepatitis isquémica y por tóxicos se suelen presentar con niveles muy elevados de transaminasas, en ambas el nivel máximo de SGOT suele preceder a la elevación de SGPT debido a la mayor vulnerabilidad de la zona 3 del acino a la hipoxia y tóxicos. El daño hepático inducido por tóxicos puede presentarse con patrón colestásico, SGPT/FA menor de 2, y suele acompañarse de hiperbilirrubinemia.

El diagnóstico de hepatitis alcohólica se sospecha ante ingesta alcohólica importante, cuadro clínico compatible, elevación de transaminasas con valores habitualmente menores de 10 veces el rango normal y relación SGOT/SGPT mayor de 2, con elevaciones marcadas de GGT. Se han descrito múltiples sistemas de scores que permiten evaluar la gravedad del cuadro al momento de ingreso, con valor pronóstico, lo que permite tomar decisiones terapéuticas. El diagnóstico definitivo se basa en hallazgos histológicos, sin embargo, se acepta el diagnóstico en base a los criterios descritos, dado el riesgo de realizar biopsia hepática en pacientes con coagulopatía. Los estigmas de daño hepático crónico permiten distinguir las hepatitis alcohólicas agudas y crónicas.

## Diagnóstico diferencial

Numerosos procesos que afectan al hígado pueden guardar semejanzas clínicas y de laboratorio con la hepatitis aguda. Además, estos procesos pueden incidir en pacientes portadores previos de una infección crónica, conocida o no, por los virus de la hepatitis B o C y añadir dificultad al diagnóstico (Tabla 5).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune

| Categoría                               | Factor  | Puntaje                             |
|---|---|-------------------------------------|
| <b>Sexo</b>                             | Femenino  | +2                                  |
| <b>Relación FA/SGOT</b>                 | > 3<br>< 1,5  | - 2<br>+2                           |
| <b>IgG (veces sobre valor normal)</b>   | > 2<br>1,5 - 2<br>1,0 - 1,5<br>< 1,0  | +3<br>+2<br>+1<br>0                 |
| <b>Títulos de ANA, ASMA o Anti-LKM1</b> | > 1:80<br>1:80<br>1:40<br>< 1:40  | +3<br>+2<br>+1<br>0                 |
| <b>AMA</b>                              | Positivo  | - 4                                 |
| <b>Marcadores virales</b>               | Positivo<br>Negativo  | - 3<br>+3                           |
| <b>Drogas hepatotóxicas</b>             | Sí<br>No  | - 4<br>+1                           |
| <b>Alcohol</b>                          | < 25 g<br>> 60 g  | +2<br>- 2                           |
| <b>Enfermedad autoinmune</b>            | Cualquier enfermedad no hepática de origen autoinmune   | +2                                  |
| <b>Otros anticuerpos</b>                | Anti SLA/LP, ac antiactina LC1, pANCA   | +2                                  |
| <b>Histología</b>                       | Hepatitis de interfase<br>Células plasmáticas<br>Ninguna de las anteriores<br>Rosetas<br>Cambios biliares<br>Características atípicas | +3<br>+1<br>+1<br>- 5<br>- 3<br>- 3 |
| <b>HLA</b>                              | DR3<br>DR4  | +1                                  |
| <b>Respuesta a tratamiento</b>          | Remisión completa<br>Remisión con recaída   | +2<br>+3                            |
| <b>Puntaje pre tratamiento</b>          | Diagnóstico definitivo<br>Diagnóstico probable  | < 15<br>10-15                       |
| <b>Puntaje post tratamiento</b>         | Diagnóstico definitivo  | > 17                                |

ANA: anticuerpos antinucleares, AMA: anticuerpos antimitocondriales, ASMA: anticuerpos anti-músculo liso, Anti- LKM1: anticuerpos anti hígado-riñón-músculo, anti SLA/LP anticuerpos anti antígeno soluble del páncreas, pANCA: anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos

**Tabla 5. Diagnóstico diferencial**

|  |
|--|
| - Obstrucción de la vía biliar. (litiasis biliar, colangitis esclerosante, enfermedad de Caroli, pancreatitis aguda)                                 |
| - Reactivación de una hepatopatía crónica pre-existente  |
| - Enfermedades vasculares del hígado: síndrome de Budd-Chiari  |
| - Colestasias intrahepáticas: fármacos, embarazo, etc.   |
| - Infecciones bacterianas: sepsis por gram-negativos, tuberculosis, fiebre Q, sífilis, fiebre tifoidea, leptospirosis, otras infecciones bacterianas |
| - Enfermedades neoplásicas: linfoma, metástasis hepáticas  |

## Tratamiento

La mayoría de los pacientes con hepatitis aguda viral, no requieren tratamiento específico. El manejo puede realizarse de manera ambulatoria, con reposo relativo y dieta fraccionada. Se deben evitar fármacos potencialmente hepatotóxicos o con metabolización a nivel hepático, especialmente los sedantes y los antieméticos, ya que pueden provocar alteraciones de conciencia y dificultar el diagnóstico de hepatitis fulminante. En las hepatitis con importante colestasia, el prurito puede tratarse con colestiramina.

Los criterios de ingreso hospitalario son la intolerancia a la ingesta oral por vómitos, la presencia de trastornos importantes de la coagulación y la alteración en el nivel de conciencia. Ante sospecha de hepatitis fulminante, se recomienda el ingreso a un centro que disponga de una unidad de trasplante hepático.

El tratamiento de las hepatitis autoinmunes está basado en el uso de corticoides solos o asociados a inmunosupresores. Existen criterios absolutos y relativos de indicación de tratamiento, basados en manifestaciones clínicas, laboratorio e histología.

Las hepatitis secundarias a drogas, requieren suspensión del fármaco causante. En el caso de la hepatitis aguda por paracetamol, el uso de n- acetyl-cisteína ha demostrado beneficio.

## Prevención

En los casos de hepatitis aguda de contagio feco-oral (hepatitis A y E), basta con medidas de higiene generales, dado que en la fase sintomática la mayoría de los pacientes no excreta virus o lo hacen en pequeñas cantidades en las deposiciones. En las hepatitis agudas de transmisión parenteral, B, C, y D, se recomienda evitar el contacto directo con sangre o secreciones, agregando uso de guantes a las medidas generales. Se debe recordar la notificación de casos de Hepatitis A y B para pesquisa de contactos y prevención. Existen vacunas preventivas para hepatitis A y B, ver capítulo correspondiente.

## Referencias

1. Ibarra H, Riedemann S, Siegel F, Toledo C, Reinhardt G. Hepatitis aguda por virus A, E y no A-E en adultos chilenos a fines de los años 90. *Rev Med Chile* 2001; 129: 523-30.
2. Cheney C. Overview of hepatitis a virus infection in adults. UpToDate 2013. En <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatitis-a-virus-infection-in-adults> (conexión 20-5-2013).
3. Vacunas contra la Hepatitis A. Documento de posición de la OMS-junio 2012. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2012; N° 29-29, 87: 261-76. En [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/WER\\_Position\\_Paper\\_HepatitisA\\_Spanish\\_Aug.2012.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/WER_Position_Paper_HepatitisA_Spanish_Aug.2012.pdf). (conexión 20-5-2013).
4. Nazal L, Barría P, Acuña D, et al. Alteración de pruebas hepáticas en pacientes chilenos con enfermedades hepáticas agudas y crónicas. *Gastroenterol latinoam* 2010; 21: 459-67.
5. Manns M, Czaja A, Gorham J, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213.
6. Conklin L, Snyder J. Acute Hepatitis. En Long S, Pickering L, Prober C. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Elsevier. 2012. págs: 400-4.
7. Ryder S, Beckingham I. ABC of diseases of the liver, pancreas, and biliary system. Acute hepatitis. *BMJ* 2001; 322: 151-3.

---

# HEPATITIS CRÓNICA

---

*Dr. Javier Brahm Barril*

Se define como hepatitis crónica, a un conjunto de enfermedades hepáticas caracterizadas por evidencias bioquímicas de inflamación hepática persistente y aspectos histológicos característicos. Sus diferentes etiologías pueden ser sospechadas y/o confirmadas por aspectos clínicos y exámenes complementarios, con biopsias hepáticas con diferentes grados de especificidad.

Hasta hace algunos años, el diagnóstico de hepatitis crónica sólo se podía hacer después de 6 meses de persistente actividad inflamatoria y requería la confirmación histológica. Sin embargo, en la actualidad podemos efectuar el diagnóstico al momento de la consulta inicial y en ocasiones la realización de la biopsia hepática está contraindicada o puede ser diferida.

Por otra parte, la antigua clasificación consideraba dos formas histológicas de presentación: hepatitis crónica activa y hepatitis crónica persistente, entidades independientes, sin evolución entre ellas. Actualmente se considera mucho más adecuado establecer el grado de actividad inflamatoria (“grading”), pudiendo ser leve, moderado o severo y comprometer la zona portal, periportal y lobulillar. Además, debe consignarse la presencia de fibrosis y cirrosis (“staging”), existiendo distintas escalas histológicas (FO-F4).

## **Etiología**

Las principales causas de hepatitis crónica son:

- Autoinmunidad (Hepatitis autoinmune).
- Hepatitis C.
- Hepatitis B.
- Drogas: Nitrofurantoína, Metildopa.

## **Forma de presentación**

### ***Comienzo insidioso***

Síntomas generales e inespecíficos por tiempo variado (semanas o meses), seguidos de signos y síntomas de daño hepático crónico e insuficiencia hepática.

### ***Comienzo agudo***

Similar a otras causas de hepatitis aguda, como por ejemplo el virus de hepatitis A. En ocasiones excepcionales, puede incluso tener una presentación “fulminante”, con insuficiencia hepática y encefalopatía, sin evidencias de enfermedad hepática previa.

### ***Daño hepático crónico***

Síntomas y signos de insuficiencia hepática crónica y de hipertensión portal (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva, etc.).

## **Asintomático**

Casos diagnosticados al estudiar pacientes con hallazgos de signos físicos de daño hepático crónico y/o alteraciones de laboratorios o de imágenes.

## **Diagnóstico**

Las hepatitis crónicas comparten elementos clínicos y de laboratorio, pero a su vez pueden tener características propias y exámenes específicos. Los elementos del diagnóstico sindromático de hepatitis crónica son:

**Historia clínica:** Síntomas generales y específicos, antecedentes personales y familiares relevantes.

**Laboratorio:** Elevación variable de transaminasas y de bilirrubina, con diversos grados de hipoprotrombinemia, según la forma clínica de presentación.

**Imágenes:** Puede existir hepatomegalia en estados iniciales y luego disminución del tamaño hepático y diversos grados de esplenomegalia. En etapas más avanzadas se puede detectar ascitis.

**Biopsia hepática:** Confirma alteraciones de la arquitectura lobulillar con distintos grados de infiltración inflamatoria portal, que erosiona la placa limitante. Puede haber además, diversos grados de necrosis, fibrosis y/o cirrosis.

## **Hepatitis autoinmune**

Afecta preferentemente a mujeres, especialmente en la adolescencia y climaterio. Generalmente, es de comienzo insidioso, pero puede tener un comienzo agudo y excepcionalmente una presentación “fulminante”. Además de síntomas generales como astenia y adinamia, con alta frecuencia pueden presentar síndrome febril y poliartalgias. Otras manifestaciones extrahepáticas posibles son: tiroiditis crónica con hipotiroidismo, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica, artritis, esclerodermia y vasculitis.

### **Laboratorio**

Junto con los aspectos propios de las hepatitis crónicas, el laboratorio se caracteriza por la presencia de títulos altos de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y excepcionalmente anti LKM1. Además, elevaciones de inmunoglobulinas, especialmente IgG y de VHS.

### **Biopsia hepática**

Los elementos característicos son la marcada actividad inflamatoria, con infiltrado a predominio linfocitos y células plasmáticas, con formación de rosetas. Puede haber distintos grados de fibrosis y en aproximadamente el 30% de los casos incluso cirrosis, al momento del diagnóstico.

### **Tratamiento**

La terapia inmunosupresora es altamente efectiva en el control de los síntomas, mejoría de las alteraciones de laboratorio y en modificar la historia natural de esta

enfermedad. Es más, la respuesta terapéutica puede constituirse como un “elemento diagnóstico” (prueba terapéutica).

Esta terapia se basa en el uso de corticoides con o sin azatioprina: Prednisona 0,5 mg/kg como dosis de inicio, con reducción posterior según respuesta clínica y Azatioprina 1-2 mg/kg, que también debe regularse según la evolución del caso.

El período de tratamiento es prolongado, en la mayoría de los casos en forma indefinida, dado la alta posibilidad de recaídas. Sin embargo, existen casos muy seleccionados en que podría suspenderse la terapia. En casos excepcionales de resistencia o intolerancia a esta terapia, se pueden usar otras drogas inmunosupresoras (ciclosporina, micofenolato o tacrolimus). Por otra parte, existen evidencias que budesonida podría ser más efectiva que prednisona y con menos efectos adversos. Sin embargo, su indicación no está aceptada universalmente y tiene un elevado costo.

### **Hepatitis por virus C (VHC)**

Es una de las principales causas de hepatitis crónica y de trasplante hepático de adultos en la actualidad. Sobre el 80% de los casos de infección con el VHC evolucionarán a la cronicidad. La principal forma de contagio es la exposición a transfusiones de sangre o derivados (antes de su estudio en los Bancos de Sangre), drogadicción intravenosa y otras conductas de riesgo. Sin embargo, en 40-50% de los casos no existen factores de riesgos conocidos (“formas esporádicas”).

Su forma de presentación más frecuente es asintomática (detección en donación de sangre), por alteraciones de laboratorio (exámenes generales de salud) y en otros, sólo con síntomas generales (adinamia, fatigabilidad). Tardíamente aparecen ictericia o signos de enfermedad hepática crónica e hipertensión portal.

#### ***Laboratorio***

Las alteraciones de laboratorio son habitualmente leves, incluyendo casos con exámenes funcionales hepáticos normales.

El diagnóstico se sospecha por la detección de los anticuerpos (medidos por técnicas de ELISA). Posteriormente es necesario confirmar con viremia cualitativa (por técnicas de PCR) o cuantitativa/carga viral (técnica de bDNA). Además, debe investigarse el genotipo viral (especialmente conocer si se trata del genotipo 1), por tener importancia pronóstica, particularmente en relación al tratamiento (plazos y tasas de respuesta).

#### ***Biopsia hepática***

Son elementos sugerentes de hepatitis crónicas por VHC, la presencia de folículos linfoides, grados leves de hemosiderosis, compromiso de los conductos biliares y esteatosis macrovesicular.

#### ***Tratamiento***

En la actualidad el tratamiento recomendado es la combinación de PEG Interferón y Ribavirina (800-1.200 mg/día). Los plazos sugeridos son 48 semanas en los genotipos 1 (el más frecuente) y 24 semanas en los genotipos 2 y 3. Si la viremia persiste o la reducción es poco significativa a las 4 y 12 semanas de tratamiento, sugiere falla

en la terapia, por lo que debería ser suspendida. Las tasas de respuesta sostenida (6 meses después del término de la terapia) varían entre 40-50% (genotipo 1) y de 80-90% (genotipos 2 y 3). Recientemente se han agregado dos nuevos fármacos (telaprevir y boceprevir), los que se usan sólo en los genotipos 1, con tasas de respuesta sobre el 80%. Por otra parte, se ha descrito la importancia de marcadores genéticos (polimorfismo de IL8B), en las tasas de respuesta a la terapia basada en interferón en pacientes con genotipo 1.

El uso y monitorización de estos tratamientos requiere disponer de la adecuada tecnología (biología molecular) y por lo tanto, deberían estar restringidos a centros de referencia o profesionales calificados.

En la actualidad, se está investigando para fijar pautas de tratamientos más acortados o individualizados a cada caso. Además, existen numerosos estudios en marcha, con la combinación de varias drogas orales y sin interferón, con altas tasas de respuestas.

## **Hepatitis por virus B (VHB)**

Aproximadamente 5-10% de los pacientes con hepatitis aguda B desarrollarán hepatitis crónica, con distintos grados de enfermedad hepática. Este porcentaje aumenta aproximadamente al 90% en casos de transmisión madre-hijo (transmisión vertical). En nuestro medio, existe una estrecha relación entre esta infección y conducta de riesgo (homosexualidad, promiscuidad, drogadicción) y factores laborales (personal de salud).

### ***Laboratorio***

La presencia de infección con el VHB se certifica por la detección del HBsAg. Para definir el grado de replicación viral y de la actividad de la enfermedad, es necesario además, investigar la presencia del HBeAg y su respectivo anticuerpo (Anti-HBe) y cuantificar el DNA-VHB en el suero (Carga viral).

### ***Biopsia hepática***

Además de las características generales de todas las hepatitis crónicas, en estos casos, es posible demostrar la infección con el VHB. Esto se logra con la investigación por técnicas inmunohistoquímicas del HBsAg en el citoplasma de los hepatocitos y de la presencia de HBcAg en el núcleo.

### ***Tratamiento***

También debe ser realizado en centros de referencia o profesionales calificados, utilizando técnicas de diagnóstico virológicas modernas.

Las alternativas de tratamiento en la actualidad son Interferón o análogos de nucleósidos. La elección de la terapia depende de la antigüedad y severidad de la enfermedad, de la carga viral, de la presencia de patologías asociadas, de los efectos adversos y de la accesibilidad (costos), entre otros factores.

*Interferón:* En la actualidad se recomienda el uso de PEG Interferón por 48 se-

manas, con una tasa de respuesta (seroconversión del HBeAg y/o disminución de la carga viral) en 40-50% de los casos.

*Análogos de nucleósidos:* Son una familia de drogas con potente actividad antiviral contra el VHB, estando disponible y aprobados en la actualidad el Entecavir y el Tenofovir.

a) Entecavir: Debe usarse en dosis de 0,5-1 mg/día. Produce una rápida caída de la carga viral, es muy bien tolerado y tiene una bajísima tasa de mutaciones.

b) Tenofovir: Se usa 300 mg/día, principalmente indicado en pacientes coinfectados con VIH.

Los plazos de tratamiento no están bien establecidos y como el objetivo es la supresión viral (y no la erradicación), probablemente deban ser prolongados (4-5años) o incluso en forma indefinida.

## Hepatitis por drogas

Actualmente las drogas son una causa infrecuente de hepatitis crónica y dentro de ellas están la nitrofurantoína y metildopa. El conocimiento de éstas y otras drogas capaces de producir daño hepático y su posterior suspensión, han contribuido a que en la actualidad su diagnóstico sea de excepción. Sin embargo, si no se diagnostica a tiempo puede evolucionar a cirrosis.

El laboratorio no tiene características especiales, sin que existan marcadores diagnósticos. Por lo anterior hay que excluir otras causas de hepatitis crónica, antes de plantear el diagnóstico de hepatitis por drogas.

En la biopsia hepática puede haber infiltrado en parte eosinófilo en el daño por drogas en general, y aspectos sugerentes de hepatitis autoinmune en el caso de nitrofurantoína.

## Referencias

1. Gatica M, Silva H, Brahm J, et al. Registro de incidencia de hepatitis crónica. Asociación Chilena de Hepatología, período 1994-1996. *Gastroenterol latinoam* 1999; 10: 199-202.
2. Krawitt E. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
3. Álvarez F, Berg P, Bianchi F, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
4. Buti M, San Miguel R, Brosa M, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 639-45.
5. Dienstag J, Mc Hutchison J. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-30.
6. Yin H, Lok A. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what know in 2005. *Hepatology* 2006; 43 (Suppl 1): S173-81.
7. de Franchis R, Hadengen A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S3-25.

8. Leemans W, Ter Borg M, de Man R. Success and failure of nucleoside and nucleoside analogues in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (Suppl 2): S171-82.
9. Venegas M, Villanueva R, González K, Brahm J. IL28B polymorphisms associated with therapy response in Chilean chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3636-9.
10. Cammá C, Petta S, Enea M, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012; 56: 850-60.

# ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

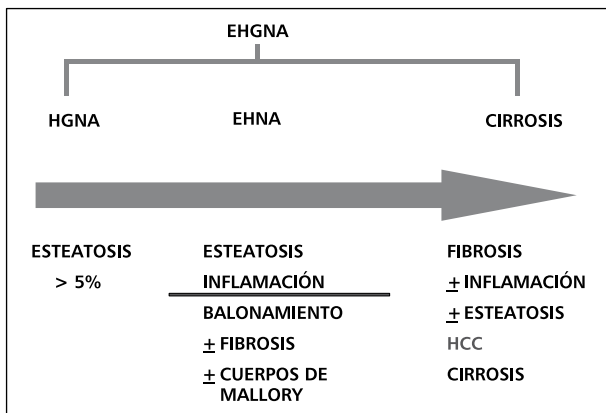
*Dr. Jaime Poniachik Teller*

## Definición

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), es una entidad cuya importancia ha sido reconocida recientemente, como causa frecuente e importante de elevación de aminotransferasas y de daño hepático crónico (Figura 1). Clínicamente suele cursar en forma asintomática y las pruebas hepáticas pueden ser normales o mostrar discreta elevación de aminotransferasas, en general de predominio pirúvico. Histológicamente se caracteriza por la presencia de infiltración grasa macrovacuolar (más del 5% de los hepatocitos). La esteatosis puede estar acompañada de algún grado de inflamación lobulillar (a esta entidad se le denomina hígado graso no alcohólico o HGNA). Sin embargo, a estos hallazgos histológicos, se les puede asociar daño hepatocelular, lo cual requiere la presencia de balonamiento hepatocelular con o sin presencia de fibrosis y ésta puede tener grados variables (en esta etapa recibe el nombre de esteatohepatitis no alcohólica o EHNA). Eventualmente puede desarrollarse una cirrosis hepática, correspondiendo a la terminología de cirrosis por EHNA. Actualmente, se ha planteado que los portadores de HGNA tendrían un muy buen pronóstico a diferencia de los portadores de EHNA.

La EHNA es una forma más avanzada de HGNA, estimándose su prevalencia entre 2-5% de la población general, con mayor posibilidad de progresar a cirrosis. Algunos desarrollarán un carcinoma hepatocelular, que se ha reconocido como una complicación cada vez más frecuente de la EHNA, generalmente asociada a cirrosis.

Estos hallazgos histológicos son similares a los observados en la enfermedad hepática alcohólica (EHA), pero en ausencia de ingesta de alcohol en las cantidades conocidas como causantes de daño hepático. Las cifras de ingesta de alcohol, para



**Figura 1.** Definición de Enfermedad hepática no alcohólica. EHGNA: Enfermedad hepática no alcohólica. HGNA: Hígado graso no alcohólico. EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica. HCC: Hepatocarcinoma.

diferenciar EHNA del EHA, son variables entre 10 a 40 g/día, sin embargo, es mejor usar como en algunos estudios, una ingesta de no más de 40 g a la semana.

No se conocen completamente los mecanismos etiopatogénicos de la EHGNA, pero existen factores asociados: obesidad y sobrepeso presente en 65 al 100% de los casos, diabetes mellitus tipo 2 (36-75%), hiperlipidemia (20-80%), fármacos y otros.

La prevalencia e incidencia del HGNA son difíciles de determinar, pero representa alrededor del 10-30% de la población general, alcanzando 50-85% en individuos obesos. En la población pediátrica se ha descrito 2,6% de prevalencia, con cifras de 22 a 53% en niños obesos; además, representan entre 1 y 10% de las biopsias hepáticas en centros de referencia. Por otro lado, sobre 90% de los aumentos inexplicables de aminotransferasas son causados por EHGNA. Probablemente, la presencia de dos factores de riesgo como la diabetes y la obesidad, parece tener un efecto sumatorio sobre el daño histológico de la EHGNA. Clásicamente se ha considerado una enfermedad de mujeres de mediana edad, obesas y diabéticas; sin embargo, en series más recientes, se ha observado mayor frecuencia en hombres y menor prevalencia de diabéticos y obesos, existiendo un alto porcentaje donde no se identifica factor predisponente conocido para el EHGNA.

Desde un punto de vista patogénico, puede definirse como una enfermedad metabólica adquirida, que resulta del depósito de triglicéridos dentro de los hepatocitos (esteatosis). En la actualidad se acepta que la esteatosis hepática constituye la lesión precursora necesaria para la aparición de inflamación, daño hepatocelular y luego fibrosis. En esta evolución, se han implicado varios mecanismos: la hiperinsulinemia e insulinoresistencia, la formación de radicales libres del oxígeno (ROS) a partir de la peroxidación de la grasa, la liberación de determinadas citoquinas proinflamatorias y otros.

Algunas de estas citoquinas, como el TNF-alfa, pueden estar activadas por estímulo de endotoxinas bacterianas producidas en el intestino delgado.

## **Clínica**

En la mayoría de los casos, la EHGNA es asintomática, sin embargo, puede progresar hasta una cirrosis en ausencia de manifestaciones clínicas. En ocasiones, pueden presentar astenia y dolor en hipocondrio derecho con hepatomegalia al examen físico. Los exámenes de laboratorio pueden ser normales o presentar leves alteraciones, tales como un aumento de aminotransferasas (2-3 veces su valor normal), siendo generalmente mayor el aumento de la pirúvica.

Con menor frecuencia, existe una elevación de las fosfatasas alcalinas. La glutamil-transpeptidasa se ha sugerido como marcador de resistencia insulínica, pudiendo estar muy aumentada en algunos casos. En ocasiones se detecta una alteración del perfil metabólico del hierro (cifras altas de ferritina con saturación de transferrina generalmente normal), cuyo significado en la actualidad es incierto, pero se han descritos asociaciones con el gen de la hemocromatosis. Los parámetros bioquímicos de función hepatocelular (albúmina, actividad de protrombina, bilirrubina) no suelen estar alterados, salvo cuando la enfermedad está avanzada. El síndrome metabólico se ha correlacionado con la severidad histológica, en algunos estudios. Aunque la

EHGNA se encuentra entre las causas de cirrosis previamente catalogadas como criptogenética, se ha planteado que su progresión es lenta y poco frecuente (menos del 1% a 30 años), siendo el punto de partida en un HGNA, pero si al diagnóstico estamos en presencia de una EHNA, su progresión a cirrosis puede ser entre 20 a 30% a 10 años. Existe mayor posibilidad de progresión según severidad de la fibrosis inicial, con un riesgo de descompensarse a 10 años de 30% aproximadamente. Dado la alta prevalencia de la EHGNA, en este momento es una de las principales causas de cirrosis e indicaciones de trasplante hepático en Chile.

## Diagnóstico

El HGNA siempre debe ser incluido entre las posibilidades diagnósticas de pacientes con hipertransaminasemia crónica, sin otra causa identificable de enfermedad hepática crónica, especialmente en presencia de alguno de los factores reconocidos como de riesgo (obesidad, diabetes tipo 2, hiperlipemia). La elevación predominante de aminotransferasa pirúvica y la presencia de un hígado finamente hiperecogénico (patrón brillante) en la ecografía abdominal.

Para establecer el diagnóstico de HGNA es necesario que se cumplan tres condiciones:

1. Ausencia de exposición al alcohol (ingesta menor de 40 g semanales), dato que suele obtenerse mediante la anamnesis (paciente y familiares), y utilizando los marcadores bioquímicos clásicamente reconocidos para el alcoholismo como volumen corpuscular medio de los hematíes y otros.
2. Ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica, tales como: Hepatitis C, B, autoinmune, metabólica (enfermedad de Wilson) y fármacos asociados a esteatosis como amiodarona u otros.
3. Actualmente se acepta un método de imagen que muestre esteatosis o una biopsia hepática con lesiones típicas, tales como: a) Esteatosis simple HGNA: depósito aislado de grasa en el citoplasma de los hepatocitos, de predominio macrovesicular y centrolobulillar, más del 5% de los hepatocitos; b) EHNA con inflamación y daño hepatocelular, como balonamiento, hialina de Mallory u otros, siendo catalogada como EHNA con o sin fibrosis y c) Cirrosis: nódulos de regeneración rodeados de bandas de fibrosis; puede observarse en los nódulos: esteatosis, cuerpos de Mallory e infiltrado de polimorfonucleares.

La presencia de esteatosis pura en la biopsia hepática parece claramente tener un mejor pronóstico, a diferencia de los pacientes que presentan fibrosis, aunque esta sea inicial.

Sin embargo, es importante destacar que en el último tiempo se puede aceptar el diagnóstico de HGNA, sin tener la confirmación histológica, sobre todo si no existen elementos para pensar en otras etiologías y, por otra parte, también podrían coexistir dos o más enfermedades, por ejemplo hepatitis C con HGNA.

La indicación de biopsia hepática en este grupo de paciente es un tema no resuelto, la Asociación Americana de Hígado la sugiere cuando los pacientes con EHGNA

tienen factores de riesgo de presentar EHNA y fibrosis avanzada o en caso de duda clínica del diagnóstico o si, además de la EHGNA pudiera existir otra condición.

## Tratamiento

No existe terapia completamente aceptada, que a la fecha, haya probado su eficacia en la mejoría de las lesiones de la EHGNA, ni tampoco en evitar la progresión de la enfermedad.

La mayoría de las medidas recomendadas consisten en modificar los factores de riesgo que han sido asociados a la EHGNA.

Los cambios de estilo de vida, como el ejercicio, la dieta (ingesta calórica de 25-35 kcal/kg/día e hipograsa) y la reducción de peso gradual (5-10% del peso basal), mejoran la resistencia a la insulina, disminuyen las alteraciones de laboratorio y mejoran algunos hallazgos histológicos. Recientemente se ha señalado que las restricciones en fructosa artificial podrían ser un factor importante en el tratamiento nutricional. Existen reportes aislados de mejoría, al disminuir de peso usando el orlistat.

La cirugía bariátrica podría tener un rol en los pacientes con EHNA establecida y obesidad mórbida. Hay estudios con biopsias hepáticas seriadas, luego de disminución del peso por una cirugía bariátrica, las cuales han mostrado una mejoría en la esteatosis, inflamación e incluso fibrosis. Meta-análisis recientes han mostrado mejorías significativas. Es importante mencionar que se debe evitar las reducciones rápidas de peso, ya que se movilizan grandes cantidades de ácidos grasos periféricos, lo que empeoraría más las lesiones hepáticas, describiendo casos de insuficiencia hepática subaguda. La cirugía para la obesidad tiene mortalidad menor de 0,3 y hasta 4%, en casos de cirrosis hepática asociada a EHNA, por lo cual en esta situación no existen recomendaciones sustentables.

La metformina tiene un uso reconocido y perfil de seguridad probado para la resistencia insulínica, sin embargo, no ha mostrado beneficio histológico en la EHGNA.

Estudios recientes han mostrado que la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina y pueden disminuir la esteatosis e inflamación hepática. Se sugiere su recomendación en casos demostrados con biopsia de EHNA, sin embargo, su perfil de seguridad y aumento de peso de los pacientes que la reciben han planteado ciertos temores a su uso.

Recientemente, estudios controlados y meta-análisis, han mostrado que la vitamina E en dosis de 800 UI al día revelan una mejoría tanto histológica (esteatosis e inflamación, no fibrosis) como de las alteraciones de laboratorio. Su recomendación actual requiere también una confirmación histológica de EHNA, ya que han aparecido alertas a su perfil de seguridad.

El uso de hipolipemiantes como clofibrato, el ácido ursodeoxicólico, pentoxifilina vitamina C, S-adenosil-L-metionina (SAME), losartan, telmisartan, betaina, omega 3 y el uso de antibióticos, no han demostrado mejorías significativas y persistentes por lo que no tendrían una indicación actual.

En cuanto a los fármacos implicados en la aparición del HGNA, parece lógico evitar su administración y retirarlos si se sospecha hepatotoxicidad, como amiodarona,

metotrexato, tamoxifeno, etc. En los casos de HGNA, asociada a sobrecrecimiento bacteriano (cirugía de *bypass* yeyuno-ileal de la obesidad, divertículos de intestino delgado, resección intestinal masiva), el tratamiento antibiótico es capaz de prevenir o revertir la esteatosis e incluso la inflamación y fibrosis. Aunque no existe una pauta establecida, la mayoría de los estudios utilizan metronidazol en dosis de 750-2.000 mg/d durante períodos de 3 meses alternando con otros sin tratamiento.

Basándose en las teorías patogénicas actuales que implican a las endotoxinas bacterianas, determinadas citoquinas TNF-alfa, y formación de radicales libres de oxígeno, es posible que en un futuro próximo puedan desarrollarse terapias específicas para evitar la aparición de inflamación y fibrosis, características de la EHGNA.

El manejo terapéutico de las descompensaciones de la cirrosis hepática por esteatohepatitis, es similar al de la cirrosis de otra etiología, incluyendo el trasplante hepático. Algunos grupos sólo trasplantan si el índice de masa corporal es menor de 40 kg/cm<sup>2</sup>.

El trasplante hepático tiene las mismas indicaciones que para el resto de las etiologías de cirrosis y en algún caso se ha descrito recurrencia de la enfermedad al persistir el factor etiológico.

## Referencias

1. Bacon B, Farahvash M, Janney C, Neuschwander-Tetri B. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
3. Abdelmalek M, Diehl A. Nonalcoholic fatty liver as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007; 91: 1125-49.
4. Videla L, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver. *Trends Mol Med* 2006; 12: 555-8.
5. Poniachik J, Csendes A, Díaz J, et al. Increased production of IL-1alpha and TNF-alpha in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine* 2006; 33: 252-7.
6. Rector R, Thyfault J, Wei Y, Ibdah J. Non-alcoholic liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 185-92.
7. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 815-23.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-609.
9. Torres D, Williams C, Harrison S. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 837-58.



# — AUMENTO ASINTOMÁTICO DE TRANSAMINASAS —

*Dr. Hugo Silva Calcagni*

## **Introducción**

El aumento asintomático de transaminasas (AAT) corresponde al aumento persistente y leve de las transaminasas, que definiremos como una elevación inferior a 5 veces el límite superior de lo normal, en sujetos asintomáticos, en al menos dos muestras separadas.

La AST (aspartato-aminotransferasa o transaminasa oxaloacética) puede encontrarse en varios parénquimas (hígado, corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro y glóbulos rojos). En el hígado su actividad es 80% mitocondrial y sólo 20% citosólica y tiene una vida media de 17 h. La ALT (alanino-aminotransferasa o transaminasa pirúvica) es una enzima más específica del hígado (con mínimas concentraciones en riñones y músculo esquelético). En el hígado su actividad es totalmente citosólica y tiene una vida media de 47 h.

La determinación del nivel de transaminasas (AST y ALT) es un buen método para detección de patología hepática en población general; sin embargo, para que estos valores sean discriminantes se necesitaría usar valores de corte muy altos. Debemos tener en cuenta también la fluctuación de los niveles de transaminasas en el tiempo, lo que se encuentra especialmente documentado en hígado graso no alcohólico. Por todo esto debemos interpretarlos en la magnitud de la elevación, en el contexto clínico y en su evolución en el tiempo.

La elevación asintomática de transaminasas se detecta en menos del 10% de la población general, aunque puede suponerse que varía según las características del grupo estudiado, es decir, según el consumo de alcohol, sobrepeso y prevalencia de virus B y C de la hepatitis, entre otros.

La Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 en Chile (Ministerio de Salud-Universidad Católica), demostró que de un universo de 4.941 muestras de adultos chilenos mayores de 15 años y representativos de la población general, el 11,5% presentaba una elevación de transaminasa oxalacética (SGOT). En esta población, el 66,7% presentaba algún grado de exceso de peso; 38,5% niveles de colesterol total elevado; 30% elementos del síndrome metabólico y 9,4% evidencias de laboratorio de Diabetes mellitus.

En la Tabla 1 se esquematizan las distintas causas de elevación de transaminasas.

## **Causas frecuentes**

### *Alcohol*

Plantearlo en consumo superior a 20 g/día. Más común en hombres. Siempre cotejar el dato con alguna persona cercana o familiar. La relación AST/ALT mayor de 2 es muy sugerente aunque no exclusivo.

### ***Hígado graso no alcohólico***

Habitualmente asintomático y más frecuente en mujeres. Es importante evaluar el IMC (índice de masa corporal), diabetes y elementos del síndrome metabólico. La presencia de esteatosis hepática se evalúa por ecografía u otro método de diagnóstico no invasivo. La relación AST/ALT generalmente es menor de 1,3.

### ***Virus C***

La segunda causa de cirrosis hepática en Chile. Determinar siempre anticuerpos anti-HCV.

### ***Medicamentos***

Hacer una encuesta detallada de medicamentos, en especial en adultos mayores. Interrogar por hierbas, homeopatía y suplementos alimenticios. Todo medicamento es potencialmente capaz de producir daño hepático, sin embargo, esta posibilidad en general es baja (menor de 1 en 10.000). Existe un grupo de medicamentos capaces de producir alteraciones hepáticas con mayor frecuencia (Ej.: Nitrofurantoína, Isoniacida, Carbamazepina, Ácido Valproico, Ketoconazol, Estatinas, Antifúngicos, Amiodarona).

## **Causas menos frecuentes**

### ***Hepatitis autoinmune***

Más frecuente en mujeres y a cualquier edad. Casi uno de cada 3 pacientes con hepatitis autoinmune debuta con un AAT. Habitualmente presenta auto-anticuerpos (anti-nucleares y anti-músculo liso) e hipergamaglobulinemia con aumento de la IgG sérica.

### ***Hepatitis crónica por virus de hepatitis B***

Tiene baja prevalencia en Chile, donde se limita a grupos de riesgo, especialmente homosexuales. Diferente situación en los países de alta endemia por transmisión perinatal (Ej. Sudeste Asiático). La presencia asintomática del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) en un paciente con un AAT, traduce generalmente una Hepatitis crónica B asintomática.

### ***Hemocromatosis***

Más común en poblaciones de origen celta. Se plantea encontrando aumento de depósitos de Hierro en el organismo y en el hígado (ver capítulo enfermedades metabólicas). No iniciar estudio con ferritina, que por ser una proteína reactiva de fase aguda puede estar elevada por la misma inflamación que eleva las transaminasas. Se sugiere descartar este diagnóstico con estudio de saturación de transferrina.

### ***Déficit de alfa-uno anti-tripsina***

El déficit homocigoto es infrecuente. Podemos sospechar este diagnóstico frente a

una reducción de las alfa-uno globulinas en la electroforesis de proteínas o mediante cuantificación de alfa-uno anti-tripsina en suero.

### ***Enfermedad de Wilson***

Generalmente se presenta en pacientes menores de 25 años aunque planteable hasta los 40 años. Estudio inicial midiendo ceruloplasmina plasmática. Puede presentar la relación AST/ALT en valores muy altos.

### **Causas extra-hepáticas**

#### ***Enfermedades del tiroides***

Hiper e hipotiroidismo pueden elevar las transaminasas. Estudio con hormonas tiroideas (TSH y T4L).

#### ***Enfermedad celíaca***

De los celíacos recién diagnosticados, más de 20% presentan aumento de transaminasas que se normalizan en la mayoría de los casos (60-90%) con un año de adherencia a la dieta sin gluten. Su diagnóstico se ha facilitado con la detección de anticuerpos específicos (anticuerpos anti-endomisio y anti-transglutaminasa IgA).

#### ***Enfermedades musculares***

Limitado a la transaminasa oxaloacética (SGOT o AST), producido por cualquier tipo de injuria muscular incluyendo el ejercicio intenso y contusiones.

#### ***Insuficiencia Supra-renal***

Generalmente aumento leve de transaminasas que regresa con el tratamiento.

**Tabla 1. Causas de aumento asintomático de transaminasas**

| <b>Causas de AAT</b> | <b>Etiología</b>  |
|----------------------|---|
| Frecuentes           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol</li> <li>• Hígado graso no alcohólico</li> <li>• Virus hepatitis C</li> <li>• Medicamentos</li> </ul>  |
| Menos frecuentes     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis autoinmune</li> <li>• Virus hepatitis B</li> <li>• Hemocromatosis</li> <li>• Déficit de alfa-1-antitripsina</li> <li>• Enfermedad de Wilson</li> </ul> |
| Extrahepáticas       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades del tiroides</li> <li>• Enfermedad celíaca</li> <li>• Enfermedades musculares</li> <li>• Insuficiencia supra-renal</li> </ul>                       |

## **Evaluación clínica**

Anamnesis: Siempre tener en cuenta el antecedente de ingesta de alcohol. Insistir en los medicamentos en uso, situación que no siempre se obtiene espontáneamente ni con facilidad. Muchos medicamentos no son considerados como tales por el paciente, especialmente los potenciales tóxicos hepáticos. Existen reportes de daño hepático asociado a Centella asiática, Senna, Valeriana, Cáscara sagrada, Aloe vera, Vitamina A, Cartílago de tiburón y Noni. También se ha descrito toxicidad por suplementos dietéticos conteniendo esteroides anabolizantes y suplementación de creatina.

De los antecedentes personales interesan especialmente historia de transfusiones, tatuajes, familiares con hepatopatías, diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial.

Debe realizarse siempre Ecografía abdominal para evaluar posibles alteraciones morfológicas hepáticas, esteatosis hepática, lesiones focales y signos de hipertensión portal.

En el examen físico siempre determinar el IMC y buscar estigmas de daño hepático crónico (arañas vasculares, telangectasias, eritema palmar, ginecomastia, circulación venosa colateral superficial y contractura de Dupuytren). Palpar el hígado y el bazo.

## **Evaluación con exámenes de laboratorio**

De acuerdo a las causas mencionadas de AAT proponemos una evaluación etiológica básica de laboratorio que puede variar de acuerdo a los recursos disponibles:

- Perfil lipídico.
- Glicemia, insulinemia, tolerancia a la glucosa y curva de insulina.
- Anti-HCV.
- HBsAg.
- Anticuerpos anti-nucleares y anti-músculo liso.
- Electroforesis de proteínas o cuantificación de inmunoglobulinas en suero.
- Ferremia, saturación de fierro y TIBC.
- Ceruloplasmina (en jóvenes).
- Alfa-uno anti-tripsina sérica.
- Estudio de causas extra-hepáticas según orientación clínica: T4 libre, TSH, anticuerpos anti-transglutaminasas, etc.

La alta prevalencia en Chile de esteatosis hepática asociada a síndrome metabólico puede enmascarar otra etiología (Ej.: virus C de la hepatitis), por lo que sugerimos realizar el estudio básico siempre que sea posible.

## **Manejo general y biopsia hepática**

En la gran mayoría de los casos de AAT, es posible llegar a un diagnóstico etiológico mediante esta metodología.

Si el estudio inicial no detecta causas específicas ya sea virales, inmunológicas o genéticas, y por otra parte, como es frecuente, se encuentra esteatosis hepática ecográfica, sugerimos, dependiendo del caso, suspender la ingesta de alcohol o medicamentos potencialmente hepatotóxicos en forma transitoria, iniciar dieta y ejercicio físico (cambio de estilo de vida) y controlar exámenes en 3 a 6 meses.

Si no tenemos diagnóstico etiológico o de acuerdo a la causa descubierta podremos necesitar una biopsia hepática como parte del estudio de la enfermedad de base. En algunos casos, como en el hígado graso no alcohólico, la necesidad de biopsia es debatida. En otros, como la hepatitis C, se han encontrado maneras de evaluar la fibrosis con métodos de diagnóstico no invasivo.

Skelly y cols, evaluaron los hallazgos de la biopsia hepática en 354 sujetos asintomáticos con transaminasas persistentemente alteradas (2x), sin factores de riesgo para enfermedad hepática, con marcadores virales y autoinmunes negativos, sin ingesta excesiva de alcohol y con estudio de hierro normal. Este estudio inglés demostró que el 32% de los pacientes tenían en la biopsia hígado graso simple, 34% presentaba esteatohepatitis no alcohólica (11% de ellos con fibrosis en puente y 8% con cirrosis), 7,6% fue compatible con hepatotoxicidad por medicamentos, 1,9% hepatitis autoinmune, 1,4% cirrosis biliar primaria, 1,1% colangitis esclerosante y en 6% la biopsia fue normal.

La disyuntiva en los casos no resueltos es la utilidad potencial de la biopsia hepática *versus* la observación y control clínico. La biopsia hepática siempre aparece al final de los algoritmos diagnósticos y se limita a los casos en que el estudio de laboratorio y el manejo que hemos descrito no ha podido precisar la causa o bien el grado real de daño hepático (y su pronóstico).

En pacientes con alteración significativa y prolongada de las transaminasas, sin diagnóstico etiológico o de causa poco clara, se debe efectuar la biopsia hepática. Generalmente es útil, aunque no se llegue a diagnóstico etiológico, para determinar el tipo de alteración que predomina y su extensión. Puede a su vez, reafirmar al médico y tranquilizar al paciente, en el caso de no tomar ninguna decisión terapéutica.

En pacientes con elevación poco significativa de las transaminasas, sin causa aparente, y sin otra repercusión médica, se puede observar y controlar. Podemos plantear la biopsia hepática advirtiendo que no siempre se llega a diagnóstico. En esta situación excepcional debemos revisar y descartar especialmente las causas extra-hepáticas, medicamentos no informados o alcoholismo minimizado por el paciente en la anamnesis.

## Referencias

1. Pratt D, Kaplan M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
2. Fuster F, Vargas J, Jensen D, et al. Factores clínicos asociados a aminotransferasas alteradas en población asintomática. *Gastroenterol Latinoam* 2007; 18: 441.
3. Lee T, Kim W, Poterucha J. Evaluation of elevated liver enzymes. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 183-98.

4. Ruhl C, Everhart J. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012; 55: 447-54.
5. Skelly M, James P, Ryder S. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-9.
6. Burnchorntavakul C, Reddy K. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 3-17.
7. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1364-6.
8. Charatcharoenwiththaya P, Lindor K, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1925-31.

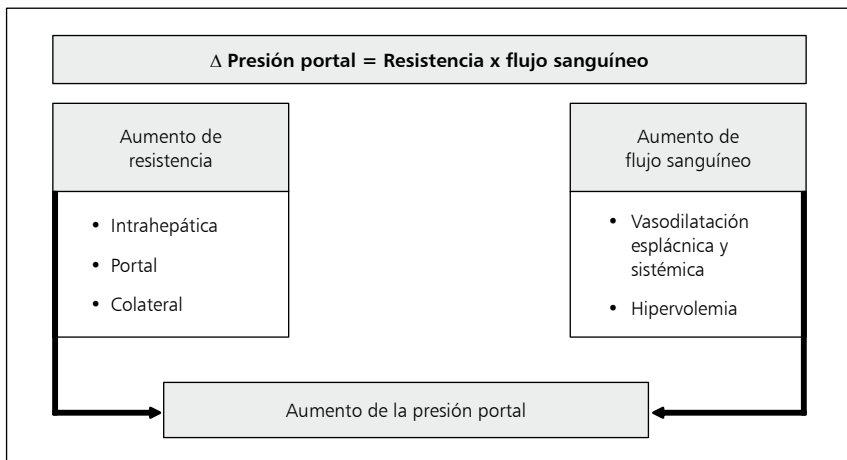
# COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

*Dra. Rosa María Pérez Ayuso*

## Introducción

La mayoría de las complicaciones de la cirrosis hepática (CH) derivan de la aparición de hipertensión portal. En la fisiopatología de este fenómeno están involucrados por un lado, la existencia de un aumento de la resistencia vascular intrahepática (secundaria a la presencia de tractos fibrosos en el hígado), portal y colateral, que constituiría el fenómeno inicial, y por otro, el aumento del flujo sanguíneo que llega al hígado, que en estos pacientes se debe a la vasodilatación esplácnica y sistémica y a la hipervolemia que presentan consecuencia del fenómeno inicial (Figura 1). Para que aparezcan las complicaciones de la hipertensión portal es preciso que el gradiente de presión portal sea superior a 10 mmHg. Por debajo de ese nivel, la hipertensión portal es subclínica (cirrosis compensada) y abarca la mayor parte de los pacientes cirróticos. Por encima de 10 mmHg aparece circulación colateral porto-sistémica para descomprimir el sistema venoso portal, y se desarrollan várices, y por encima de 12 mmHg, éstas pueden sangrar y puede aparecer ascitis. Este concepto es sumamente importante, pues lleva implícito que si se logra impedir que la presión portal aumente por encima de los valores descritos, no aparecerán las complicaciones de la hipertensión portal, y que si se logra reducir el gradiente de presión portal de forma significativa, disminuirá el riesgo de aparición de dichas complicaciones.

El pronóstico de la CH es excelente mientras la enfermedad se mantiene compensada. A partir del momento en que aparecen las complicaciones, el pronóstico es malo dependiendo del tipo y el grado de insuficiencia hepatocelular.



**Figura 1.** Factores hemodinámicos en la fisiopatología de la hipertensión portal.

Las complicaciones de la CH son: la aparición de ascitis y en estrecha relación con ella, el síndrome hepatorenal (SHR) y la peritonitis bacteriana espontánea (PBE); la encefalopatía hepática (EH) y la hemorragia digestiva por várices esófago-gástricas.

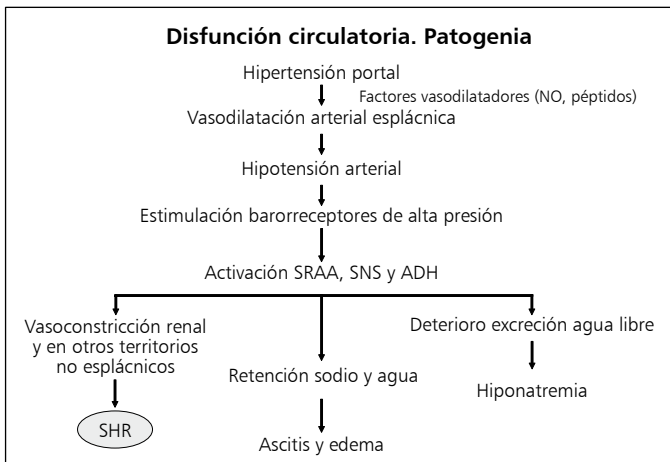
### 1. Ascitis

El desarrollo de ascitis suele ser el primer signo de descompensación en la mayoría de pacientes cirróticos y se asocia a un mal pronóstico, con una probabilidad de supervivencia a los cinco años inferior al 50%.

#### Patogenia

La existencia de una hipertensión portal (HTP) determina la aparición de una disfunción circulatoria responsable de todas las complicaciones de la HTP. La disfunción circulatoria se inicia con la aparición de una vasodilatación arterial sistémica principalmente localizada en el territorio esplácnico. Esta vasodilatación determinará dos tipos de eventos: el primero se relaciona con el aumento secundario del flujo en la microcirculación esplácnica, que condiciona un incremento en la formación de linfa a través de un aumento de la presión capilar y de la permeabilidad esplácnica. Y el segundo se relaciona con la aparición de una hipovolemia efectiva y el consiguiente descenso de la presión arterial, lo que determina la activación de los sistemas vasopresores y retenedores de sodio y agua a nivel renal: Renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), nervioso simpático (SNS) y hormona antidiurética (ADH). Ambos eventos actuando simultáneamente conducen a la formación continua de ascitis. Posteriormente, en la medida que progrese la HTP, aparecerán las otras complicaciones (hiponatremia y SHR) (Figura 2).

Aunque se han propuesto numerosos agentes vasodilatadores como responsables de la vasodilatación esplácnica, el más importante parece ser el óxido nítrico (NO).



**Figura 2.** Patogenia de la disfunción circulatoria en la cirrosis hepática.

### Evaluación del paciente con ascitis

Debe efectuarse tras 3 ó 4 días de dieta hiposódica (2 g Na/día) y sin diuréticos y tiene dos objetivos: 1) Establecer el tratamiento más apropiado del síndrome ascítico-edematoso y 2) establecer el pronóstico inmediato y a medio plazo y la indicación de trasplante hepático. Esta evaluación comprende: a) Pruebas de función hepática, incluyendo albúmina plasmática y protrombina, con el objeto de establecer el estadio evolutivo de la enfermedad y su pronóstico; b) Pruebas de función renal, que deben incluir BUN, creatinemia, electrolitos plasmáticos y excreción urinaria de electrolitos en 24 horas; c) Paracentesis exploradora, con el objeto de confirmar que se trata de una ascitis por hipertensión portal (gradiente albúmina sérica - albúmina en líquido ascítico > 1,1 g/dl) y descartar la existencia de una PBE. Por lo tanto, el examen del líquido ascítico debe incluir recuento celular, concentración total de proteínas y de albúmina, glucosa y LDH. La paracentesis exploradora debe repetirse de forma rutinaria en cada hospitalización; d) Ecografía abdominal, con el objetivo de descartar la existencia de un carcinoma hepatocelular sobreañadido y de una trombosis portal.

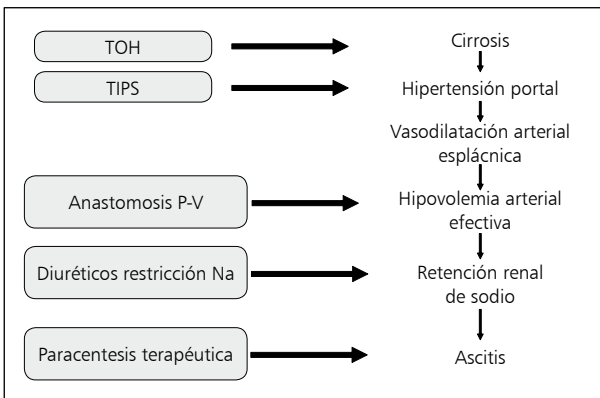
Todo lo anterior nos permitirá calcular *scores* pronósticos de mortalidad (MELD y Child-Pugh) que nos ayudarán a indicar en su momento el trasplante hepático.

### Tratamiento

Tenemos la posibilidad de actuar a nivel de los distintos eventos fisiopatológicos de la ascitis que acontecen secuencialmente (Figura 3).

#### a) Restricción de sodio y diuréticos

Actuamos sobre la retención renal de sodio. El 90% de los pacientes responden a este tratamiento, pero no está exento de complicaciones (insuficiencia renal, trastornos electrolíticos, hiponatremia dilucional etc.), y entre 5-10% de cirróticos sin insuficiencia renal presentan ascitis refractaria al tratamiento diurético, porcentaje que es mayor en los pacientes con insuficiencia renal. El diurético de elección es la espironolactona. Nunca debe administrarse furosemida de forma aislada. En la práctica clínica generalmente se asocian ambos tipos de diuréticos partiendo por



**Figura 3.** Ascitis. Tratamiento.

espironolactona aislada aumentándose progresivamente la dosis con asociación de furosemida si es necesario dependiendo de la respuesta. En general se recomienda la siguiente pauta:

- Ascitis grado 1: Escasa y sólo detectable por ecografía. Dieta hiposódica (2g/día) y, eventualmente, espironolactona 50 mg/día.
- Ascitis grado 2: Oscila entre 3-6 litros y es detectable clínicamente. Se recomienda espironolactona aislada si la excreción urinaria de sodio es mayor de 10 mEq/día, si es inferior y el BUN es normal, debe asociarse furosemida (40 mg/día) y espironolactona (100 mg/día). Al inicio del tratamiento diurético los pacientes deben reevaluarse cada 5 días, ajustando la dosis según la respuesta (estimada por la evolución del peso corporal, diuresis de 24 h, perímetro abdominal y excreción urinaria de sodio). Debe controlarse inicialmente cada 5 días BUN, creatinina y electrolitos plasmáticos hasta alcanzar la dosis de diuréticos adecuada y estable con el objetivo de detectar tempranamente la aparición de una insuficiencia renal por diuréticos y de trastornos electrolíticos.
- Ascitis grado 3: Ascitis a tensión. El volumen es de alrededor de 10 litros. El tratamiento ideal es la paracentesis total asociada a restricción de sodio y tratamiento diurético de mantención.

Se considera respuesta diurética insatisfactoria cuando la pérdida de peso es menor de 200 g/día, después de tres días de tratamiento. Se considera respuesta diurética excesiva, que obliga a reducir la dosis de diuréticos, cuando la pérdida de peso es mayor de 500 g/día, en ausencia de edema periférico o superior a 1 kg/día en los pacientes con edema periférico.

#### *b) Paracentesis evacuadora*

Las indicaciones de la paracentesis terapéutica son: la ascitis a tensión (grado 3) y la ascitis refractaria al tratamiento diurético (definición más adelante).

Es bien conocido que la extracción de un volumen importante de ascitis se asocia al desarrollo de disfunción circulatoria, caracterizada por una mayor disminución del volumen plasmático efectivo secundario a una mayor vasodilatación esplácnica. El 20% de estos pacientes desarrollan insuficiencia renal y/o hiponatremia dilucional, que no es reversible espontáneamente y se asocia a una menor sobrevida.

El único método eficaz para prevenir la disfunción circulatoria post-paracentesis es la administración de albúmina en dosis de 6-8 g/l de ascitis extraída (mitad durante la paracentesis y la otra mitad 6 h después).

Tras la paracentesis evacuadora, el paciente siempre debe seguir con tratamiento diurético para prevenir o retrasar al máximo su reaparición.

#### *c) Otras alternativas*

Entre 10-20% de los pacientes cirróticos presentan una ascitis refractaria al tratamiento diurético. Se considera que la ascitis es refractaria cuando no puede eliminarse con el tratamiento diurético habitual o cuando su reaparición tras una paracentesis evacuadora no puede prevenirse con diuréticos. Esta definición incluye dos subtipos

diferentes: “Ascitis resistente a los diuréticos” y “ascitis intratable con diuréticos”. La ascitis resistente a los diuréticos es la que no responde a la restricción de sodio (50 mEq/d) y a la máxima dosis de diuréticos (furosemida 160 mg/d y espironolactona 400 mg/d) administrada por un mínimo de 7 días, o aquella que recurre tempranamente a pesar del tratamiento diurético. La ascitis intratable con diuréticos es la que no puede ser eliminada o recurre tempranamente debido a que el desarrollo de complicaciones secundarias a los diuréticos impide alcanzar una dosis eficaz.

En el manejo de la ascitis refractaria cabe destacar 3 alternativas: la paracentesis evacuadora asociada a expansión plasmática con albúmina, la derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) y el trasplante hepático (TH).

La paracentesis evacuadora asociada a albúmina constituye la primera alternativa en el manejo de la ascitis refractaria.

El TIPS, que se coloca mediante técnicas de radiología intervencionista, determina un descenso importante del gradiente de presión portal y secundariamente una reducción de la actividad de los sistemas vasopresores y antinatriuréticos, normalmente activados en los pacientes cirróticos con ascitis. Como consecuencia se produce un incremento de la excreción de sodio, reducción de la ascitis y de los requerimientos diuréticos, habiéndose demostrado más eficaz que la paracentesis evacuadora. El procedimiento se asocia a efectos adversos, como la aparición de encefalopatía hepática, y a una mortalidad elevada en los pacientes Child C. Su indicación se reserva a pacientes seleccionados, candidatos a trasplante hepático, en los que la paracentesis evacuadora no sea eficaz (frecuencia de las paracentesis evacuadoras superior a una al mes) y presenten una función hepática aceptable.

Finalmente, la última alternativa es el trasplante hepático, que deberá considerarse siempre en pacientes con un MELD  $\geq 15$  ó con ascitis refractaria.

### ***Resumiendo el tratamiento de la ascitis***

#### ***a) Indicaciones del tratamiento diurético***

1. Ascitis leve (grado 1) o moderada (grado 2).
2. Ascitis a tensión con compartimentalización por adherencias, donde la paracentesis evacuadora no es eficaz.
3. Sólo edema sin ascitis.
4. Prevención de la recurrencia de ascitis tras la paracentesis evacuadora.

#### ***b) Indicaciones de la paracentesis total + albúmina ev (6-8 g/l)***

1. Ascitis a tensión.
2. Ascitis refractaria.

#### ***c) Indicaciones del TIPS***

Ascitis refractaria cuando la paracentesis sea ineficaz en presencia de una buena función hepática y como puente al trasplante hepático.

#### ***d) Indicaciones del trasplante hepático***

Ascitis refractaria (casi siempre está asociada a MELD  $\geq 15$ ).

## 2. Síndrome hepatorenal (SHR)

### **Patogenia**

El SHR se desarrolla siempre en pacientes con CH avanzada e hipertensión portal grave. La perfusión renal en pacientes cirróticos con ascitis, sin insuficiencia renal, se mantiene dentro de unos límites normales gracias a la existencia de un equilibrio entre los sistemas vasoconstrictores activados: SRAA, SNS y ADH, y los sistemas vasodilatadores renales (NO, prostaglandinas). El SHR se desarrolla cuando la activación de los sistemas vasoconstrictores supera a los mecanismos vasodilatadores, lo que conduce a una vasoconstricción renal y a una reducción del filtrado glomerular (Figura 2).

### **Definición**

Existen dos tipos de SHR.

1) *SHR tipo 1*: Deterioro rápido y progresivo de la función renal con un aumento de 100% de la creatinina plasmática hasta un nivel  $\geq 2,5$  mg/dl en menos de 2 semanas. En algunos pacientes el SHR tipo 1 se desarrolla espontáneamente sin un factor precipitante identificable. En otros sujetos aparece en relación con una complicación, especialmente en el curso o tras la resolución de una PBE.

2) *SHR tipo 2*: Deterioro leve y progresivo de la función renal. La consecuencia clínica principal del SHR tipo 2 es la aparición de una ascitis refractaria.

También se han definido una serie de criterios mayores para el diagnóstico de este síndrome:

- Disminución del filtrado glomerular (creatinina  $> 1,5$  mg/dl o "clearance" creatinina  $< 40$  ml/min).
- Ausencia de shock aunque exista infección, hipovolemia, y drogas nefrotóxicas (antiinflamatorios no esteroideos, aminoglicósidos, etc.).
- No mejoría de la función renal tras retirar diuréticos y expansión de la volemia con albúmina (1 g/kg/d hasta un máximo de 100 g/d).
- Proteinuria  $< 500$  mg/d y ausencia ultrasonográfica de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa.

### **Tratamiento**

El primer paso es diagnosticar lo más tempranamente posible la existencia de una infección que pudiera ser el desencadenante del SHR tipo 1, para iniciar el tratamiento en forma inmediata. Los únicos métodos eficaces, además del trasplante hepático, son aquellos que determinan un aumento del volumen plasmático efectivo y los que inducen un descenso significativo de la presión portal.

Entre los fármacos que aumentan el volumen plasmático efectivo a través de su potente efecto vasoconstrictor en el territorio esplácnico, los de elección son la terlipresina y la noradrenalina, por no asociarse a complicaciones isquémicas. Estos agentes, siempre asociados a la administración de albúmina ev, logran la regresión del SHR en 50% de los pacientes, mejoría que persiste tras suspender el tratamiento, permitiendo que lleguen al trasplante. Actualmente el uso de estos vasoconstrictores asociados a la expansión plasmática con albúmina representa el tratamiento de primera línea del SHR tipo 1. Las guías actuales recomiendan el uso de terlipresina

como el vasoconstrictor de primera línea con el siguiente esquema: 1 mg ev/4-6 h, con aumento de la dosis a 2 mg/4-6 h después de 2-3 días, si no hay respuesta. Concomitantemente debe administrarse albúmina plasmática en dosis de 20-40 g/d. Se considera respuesta parcial aceptable cuando hay descenso del 25% de la creatinina basal, y respuesta completa cuando la creatinina desciende por debajo de 1,5 mg/dl. Todo ello coincide con un aumento del volumen urinario, de la presión arterial y mejoría de la hiponatremia. La respuesta suele ocurrir entre los días 7 y 10 del inicio del tratamiento. Las complicaciones de tipo isquémico, generalmente leves, que pudieran aparecer en relación al tratamiento son siempre reversibles tras su suspensión.

No existe evidencia suficiente sobre el uso de los vasoconstrictores citados en el tratamiento del SHR tipo 2.

Otra alternativa en el manejo del SHR es el TIPS, que actuaría a través de un descenso de la presión portal. Sólo existen algunos estudios no controlados al respecto y también con escaso número de pacientes. Por otro lado, su aplicación en estos pacientes cirróticos con enfermedad hepática avanzada es muy limitada por la elevada morbi-mortalidad asociada.

Finalmente, el tratamiento de elección del SHR es el TH de forma priorizada. No olvidar que estos pacientes ya están con una enfermedad hepática avanzada, por lo que la indicación de trasplante debe hacerse, si es posible, antes de la aparición del SHR. Como puente hasta el trasplante estos pacientes pueden manejarse eventualmente con terlipresina o noradrenalina asociadas a albúmina.

### 3. Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)

Es la infección del líquido ascítico (LA) que se produce en ausencia de un foco infeccioso intra-abdominal. La prevalencia en pacientes cirróticos que ingresan al hospital oscila entre 10 y 30%. La mortalidad es alrededor del 20% y la recurrencia, tras un primer episodio de PBE, es de 75% anual.

La forma de presentación clínica de la PBE es muy variable, pudiendo cursar como un cuadro típico de peritonitis, con un deterioro de la función hepática (encefalopatía hepática), con un deterioro de la función renal o puede ser totalmente asintomática y diagnosticada a raíz de una paracentesis rutinaria.

En el 70% de las PBE los gérmenes responsables son aerobios Gram-negativos (principalmente *Escherichia coli*).

#### **Diagnóstico**

Se basa en el recuento diferencial y examen citoquímico del LA y del cultivo del mismo obtenido a través de una paracentesis exploradora. ¿Cuándo debe realizarse este procedimiento?

- 1) En todos los pacientes cirróticos con ascitis que ingresan en el hospital.
- 2) Siempre que un paciente con ascitis presente:
  - Signos o síntomas de peritonitis.
  - Signos de infección sistémica.
  - Encefalopatía hepática o deterioro función renal.
  - Hemorragia digestiva.

La presencia de un recuento de polimorfonucleares (PMN) en el LA igual o superior a 250/μl, siempre que predominen los PMN, y debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico sin esperar el resultado microbiológico. Un recuento de PMN menor de 250/μl descarta la PBE. Con la inoculación de una cantidad mínima de 10 ml de LA en 2 frascos de hemocultivo (aerobio y anaerobio) en la cama del paciente y remisión sin demora al laboratorio de microbiología, la frecuencia de cultivos de LA (+) oscila entre 50 y 70%.

La mayoría de las peritonitis bacterianas en los pacientes cirróticos con ascitis son espontáneas por traslocación bacteriana secundaria a la alteración de la permeabilidad de la mucosa del colon, en el contexto de la hipertensión portal. Sin embargo, el diagnóstico diferencial con la peritonitis bacteriana secundaria (PBS) es muy importante, puesto que la intervención quirúrgica en un paciente con PBE puede deteriorarlo gravemente, mientras que la PBS no suele solucionarse sin un procedimiento quirúrgico. La sospecha de PBS se basa en las características del LA y en la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico inicial. Debe sospecharse la existencia de una PBS cuando coexisten en el examen del LA 2 ó más de los siguientes parámetros: [glucosa] < 50 mg/dl; [proteínas] > 10 g/l; [LDH] > LDH plasma ó varios gérmenes en cultivo LA, tinción de Gram LA o en ambos → Ascitis polimicrobiana.

### **Tratamiento**

Comprende tres aspectos: El control hemodinámico, la prevención de complicaciones y el tratamiento antibiótico empírico.

#### *a) Prevención de complicaciones*

La PBE se asocia con frecuencia a deterioro de la función hepática y renal. El 30% de los pacientes con PBE presentan un deterioro de la función renal. Este deterioro es un factor predictivo de elevada mortalidad. La administración ev de albúmina 1,5 g/kg el primer día y 1 g/kg el tercer día, previene el deterioro de la función renal y mejora la supervivencia intrahospitalaria en estos pacientes. Se recomienda su uso en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal: niveles basales de BUN > 30 mg/dl y/o creatinina plasmática > 1 mg/dl o niveles séricos de bilirrubina > 4 mg/dl. Es aconsejable además, evitar maniobras que favorezcan el deterioro de la función renal: fármacos nefrotóxicos, diuréticos, paracentesis evacuadora.

#### *b) Tratamiento antibiótico empírico*

Debe iniciarse de forma inmediata ante un recuento de PMN en el LA igual o mayor de 250/μl, aunque no se conozca el germen responsable. En los pacientes con PBE de la comunidad, el antibiótico de elección es la cefotaxima en dosis de 2 g/12 h ev o ceftriaxona 1 g/d ev durante un mínimo de 5 días. Los casos con PBE nosocomial deben tratarse teniendo en cuenta el elevado riesgo de que se trate de una bacteria multirresistente, principalmente bacterias con espectro beta-lactamasa expandido, de elevada prevalencia a nivel intrahospitalario. En los pacientes que desarrollan una PBE de la comunidad recibiendo quinolonas como profilaxis, no debe modificarse la estrategia terapéutica empírica descrita inicialmente. Los pacientes que desarrollan una PBE de la comunidad y que han estado hospitalizados recientemente deben ser tratados teniendo en cuenta la elevada frecuencia de bacterias multirresistentes a nivel

intrahospitalario. La PBE no complicada (sin hemorragia digestiva alta, íleo, insuficiencia renal ni encefalopatía hepática) y que no reciban quinolonas como profilaxis pueden tratarse con quinolonas vía oral: norfloxacino 400 mg/12 h o ciprofloxacino 500 mg/12 h. Si estaban con quinolonas de forma profiláctica, la amoxicilina-ácido clavulánico puede ser una alternativa.

Se aconseja realizar un control del LA a las 48 h de iniciado el tratamiento para control de la respuesta, considerándose respuesta adecuada cuando existe una reducción en el recuento de PMN del 25% del basal.

La duración del tratamiento antibiótico debe ser de 5 días como mínimo, siempre que hayan desaparecido los signos y síntomas locales y sistémicos de infección. No existe consenso sobre la necesidad de establecer la duración del tratamiento antibiótico en función de la normalización del recuento de PMN en el LA, aunque es una medida que parece razonable y ampliamente utilizada.

El tratamiento antibiótico empírico consigue la resolución de la infección en el 90% de los casos. Se considera que la infección se ha resuelto cuando han desaparecido todos los signos locales y sistémicos asociados a la misma, el recuento de PMN en el LA es menor de 250/ $\mu$ l, el hemograma se ha normalizado y se ha negativizado el cultivo del LA, en caso de que hubiera sido positivo. En los que no se resuelve la infección, la mortalidad es muy elevada, aunque se modifique el tratamiento antibiótico adecuadamente. La única forma de mejorar la sobrevida es detectar la falla del tratamiento de forma precoz, mediante evaluación clínica periódica y una paracentesis a las 48 h después de iniciado el tratamiento antibiótico para determinar el recuento de PMN.

Ante un fracaso del tratamiento antibiótico se debe:

1. Descartar una PBS.
2. Modificar el tratamiento antibiótico según antibiograma si existe o empíricamente si no existe, siempre considerando la posibilidad de una PBS.

### ***Profilaxis***

La PBE es un factor predictivo de elevada mortalidad a mediano plazo. Existen meta-análisis que han demostrado que la profilaxis tiene una buena relación costo-beneficio y mejora la sobrevida, retrasando la indicación de trasplante hepático.

Debemos distinguir dos subgrupos de pacientes: Aquellos con ascitis sin antecedentes de PBE, en los que se realizará profilaxis primaria, y aquellos con antecedentes de PBE, en los que se realizará profilaxis secundaria.

La profilaxis primaria estará claramente indicada sólo en pacientes con elevado riesgo de presentar un primer episodio de PBE:

- Pacientes cirróticos con hemorragia digestiva (con y sin ascitis).
- Presencia de una concentración de proteínas en el LA  $< 10$  g/l en pacientes con hospitalizaciones prolongadas o en presencia de una bilirrubina mayor de 3 mg/dl y/o un recuento de plaquetas menor de 90.000/ $\mu$ l.
- Pacientes con una concentración de proteínas en LA  $< 10$  g/l en lista de espera para trasplante hepático.

La profilaxis secundaria está indicada en todos los pacientes que hayan presentado un episodio previo de PBE.

*¿Qué antibióticos deben emplearse en cada caso?*

En pacientes con hemorragia digestiva son de elección: cefotaxima, ceftriaxona, ciprofloxacino o amoxicilina-clavulánico ev por 7 días.

En pacientes con < 10 g/l de proteínas en el LA, en las situaciones antes descritas, el antibiótico de elección es norfloxacino oral en dosis de 400 mg/día de forma permanente mientras exista ascitis. Finalmente, después de un episodio de PBE, se recomienda profilaxis continuada con norfloxacino 400 mg/día o ciprofloxacino 500 mg/d oral mientras el paciente presente ascitis.

***Resumiendo el tratamiento de la PBE***

1. Todo paciente cirrótico con ascitis debe ser sometido a una paracentesis exploradora aunque no tenga signos de infección.
2. Los tratamientos actuales de la PBE deben considerar siempre la elevada prevalencia de bacterias multirresistentes cuando se trata de pacientes hospitalizados o recientemente hospitalizados.
3. Asociar siempre albúmina al tratamiento.
4. Existen meta-análisis que demuestran que la profilaxis de la PBE se asocia a una mejoría de la supervivencia y presenta una buena relación costo-beneficio si se aplica en pacientes con riesgo elevado de infección.

**4. Encefalopatía hepática (EH)**

***Definición***

Es un síndrome neuropsiquiátrico complejo y reversible que aparece en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas. Se produce como consecuencia de la incapacidad del hígado para detoxificar ciertas sustancias con actividad cerebral.

***Patogenia***

No se conoce la sustancia o sustancias que provocan la alteración de la neurotransmisión en la EH. Sin embargo, se cree que el origen de estas sustancias podría ser intestinal. El paso de estos productos intestinales con toxicidad cerebral se debe a 2 mecanismos: La alteración de la función hepatocelular y la presencia de colaterales portosistémicas. Ambos mecanismos permiten que la sangre intestinal llegue al cerebro, sin haber sido depurada por el hígado y coexisten en las enfermedades crónicas del hígado.

La aparición de EH en un paciente se debe a la presencia de tres tipos de factores: los factores predisponentes, determinantes y precipitantes. Debe tenerse en cuenta que no todas las alteraciones del sistema nervioso central en estos pacientes indican la existencia de una EH, sino que deben descartarse otras causas de disfunción cerebral.

***a) Factores predisponentes***

La insuficiencia hepatocelular y la presencia de colaterales portosistémicas son factores imprescindibles para que se produzca la EH. La insuficiencia hepática aguda

grave (IHAG) es el paradigma de la exclusividad del primer factor, mientras que en la CH y la anastomosis porto-cava la derivación de la sangre intestinal por la presencia de colaterales porto-sistémicas parece tener un papel importante.

#### *b) Factores determinantes*

No se han identificado con claridad los factores determinantes de EH, la lista de anomalías y posibles tóxicos cerebrales es amplia. Es probable que el amoníaco sea el factor más importante en la patogenia de la EH. Existen numerosas evidencias clínicas y biológicas que apoyan esta aseveración.

La importancia de la medición del amoníaco en la sangre es discutible. La correlación entre los niveles arteriales de amoníaco y el grado de EH no es buena y clínicamente no es útil. La toxicidad del amoníaco se debe a cambios intracerebrales secundarios a su metabolismo, sus niveles en la periferia no reflejan con exactitud las alteraciones neuroquímicas.

Los pacientes con CH avanzada tienen un patrón del aminograma plasmático característico, consistente en un descenso de los aminoácidos ramificados (valina, leucina, isoleucina) y un incremento de los aminoácidos aromáticos (tirosina, fenilalanina, triptófano). Este desequilibrio facilitaría la entrada al cerebro de aminoácidos aromáticos, que favorecerían la producción de neurotransmisores falsos con acción inhibitoria, tales como la octopamina y betafenilalanina. La ausencia de un efecto terapéutico claro de los aminoácidos ramificados y los resultados contradictorios con diferentes dosis de octopamina cuestionan esta teoría.

#### ***Manifestaciones clínicas***

La EH aguda o subaguda es la que aparece de forma brusca o de manera subaguda en el curso de una semana.

La EH aguda o subaguda recurrente se caracteriza por la aparición de episodios muy ocasionales de duración o intensidad variables, pero con normalidad absoluta en los intervalos.

La EH recidivante se caracteriza por episodios sucesivos durante meses o años, aunque con medidas adecuadas pueden ser reversibles y controlables.

La EH crónica es permanente; tiene una evolución de curso oscilante en intensidad y habitualmente es progresiva e irreversible, sin intervalos libres de signos o síntomas de EH. Este tipo de EH suele presentarse en pacientes con una CH y un elevado grado de anastomosis portosistémicas, ya sean espontáneas o por procedimientos derivativos quirúrgicos (anastomosis postocava o mesocava) y no quirúrgicos (TIPS, derivación porto-sistémica transyugular intrahepática).

EH mínima es aquella sólo detectable mediante exploraciones complementarias.

Desde el punto de vista clínico debemos tener en cuenta lo siguiente:

- a) Clasificación de la EH, descrita en Tabla 1.
- b) Hallazgos al examen físico:
  1. Flapping tremor o asterixis.
  2. Disfunción neuromuscular que se manifiesta por una dificultad para coordinar diversos grupos musculares y cambios en el tono muscular (rigidez, a veces en rueda dentada).

3. Hiperreflexia y en fases más avanzadas convulsiones (focales o generalizadas) y posturas de descerebración.
4. Hiperventilación.
5. Muy ocasionalmente fetor hepático.
6. Una manifestación infrecuente es la paraparesia espástica secundaria a desmielización de la médula espinal.

**Diagnóstico**

El diagnóstico de la EH es fundamentalmente clínico.

Existen exploraciones complementarias de ayuda:

1. EEG: Las alteraciones observadas no son específicas. Se caracterizan por una lentificación difusa de todo el trazado. De ondas alfa (8,13 ciclos/seg) pasa a ritmos theta (5-7 ciclos/seg) y en fases avanzadas a ondas de mayor amplitud y menor frecuencia llamadas ondas delta.

3. Pruebas psicométricas, que incluyen la exploración de la disgrafía y el test de conexión numérica, en el que el explorador mide el tiempo que tarda el paciente en unir correlativamente mediante trazos una serie de números distribuidos al azar.

4. Determinación en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) de las distintas sustancias implicadas en la patogenia. Estas determinaciones no son útiles en el diagnóstico y seguimiento de la EH. Con grandes limitaciones tiene alguna importancia la amonemia y la glutamina en el LCR.

Las técnicas de imagen son sólo útiles para descartar otras causas del trastorno neurológico.

**Hallazgos anátomo-patológicos**

La EH es un trastorno fundamentalmente funcional del SNC y, por tanto, no existen alteraciones anatómicas importantes ni características.

En la EH que aparece en hepatitis de curso fulminante, la lesión más comúnmente observada es el edema cerebral. En las enfermedades hepáticas crónicas que cursan con episodios frecuentes de EH suele observarse un aumento en el número y tamaño de los astrocitos protoplasmáticos.

**Tabla 1. Grados de encefalopatía hepática**

|           | <b>Estado mental</b>  | <b>Flapping</b> |
|-----------|---|-----------------|
| Grado I   | Euforia-depresión<br>Bradipsiquia<br>Trastornos del lenguaje<br>Inversión del ritmo del sueño | Discreto        |
| Grado II  | Acentuación del grado I<br>Somnolencia<br>Comportamiento inadecuado                           | Evidente        |
| Grado III | Pérdida de conciencia (respuesta a estímulos intensos)<br>Lenguaje incoherente                | Presente        |
| Grado IV  | Coma profundo   | Ausente         |

**Pronóstico**

1. La EH es siempre un índice de insuficiencia hepatocelular grave.
  - El pronóstico a corto plazo no es el mismo en todos los casos, dependiendo del factor patogénico predominante.
  - La EH de la IHAG y la EH aguda espontánea del cirrótico son las que implican un peor pronóstico (mortalidad del 50% a los 6 meses).
  - En la EH con factor precipitante evidenciable, el pronóstico inmediato está en relación con la naturaleza de aquel factor.
  - La EH crónica es la de mejor pronóstico a corto plazo aunque muy invalidante. Representa una indicación de trasplante hepático.

**Tratamiento**

Son innumerables los tratamientos que se han propuesto en la EH. Este hecho es una evidencia de la multiplicidad de factores patogénicos que se consideran, por una parte, y del desconocimiento de los mecanismos íntimos del daño cerebral, por otra. Como norma general la conducta terapéutica es la misma que en cualquier paciente con disminución del nivel de conciencia.

En los episodios de EH se aconseja adoptar las siguientes medidas:

1. Pacientes con EH grado III-IV: Deben ser hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica.
2. Identificación del factor precipitante. La insuficiencia hepatocelular y la presencia de colaterales portositémicas son factores predisponentes o necesarios para que se produzca la EH. Sin embargo, lo más habitual es que factores precipitantes exógenos desencadenen la EH. Por ello el tratamiento de la EH se inicia con la identificación y manejo de los posibles factores desencadenantes. Los más frecuente son: hemorragia digestiva, transgresiones dietéticas, estreñimiento, insuficiencia renal, alteraciones hidroelectrolíticas, infecciones y sedantes.
3. Suspensión temporal de diuréticos.
4. Dieta hipoproteica: No se recomienda. Por el contrario, es muy importante mantener un buen aporte nutricional.
5. Lavado intestinal. Tiene como finalidad evacuar restos fecales retenidos o restos de sangre en el caso de la hemorragia digestiva. Se aconsejan enemas con 2 litros de agua con 100 cc lactulosa una vez y máximo dos veces.
6. Administración de fármacos que disminuyan la flora colónica.

Entre estos fármacos destacamos:

- a. La lactulosa, disacárido cuya disacaridasa, necesaria para su metabolismo, no la posee el organismo. En el colon es hidrolizado por las bacterias. No se conoce el mecanismo de acción en la EH. Actúa como laxante osmótico. La lactulosa llega intacta al colon, donde por acción de la flora sacarolítica se desdobra, produciéndose ácido láctico que provoca acidificación en la luz intestinal. Este descenso de pH del lumen del colon disminuye la absorción y aumenta la excreción fecal del amoníaco. La dosis es 30 cc/6 h y el objetivo es lograr 2-3 deposiciones pastosas al día.

- b. Antibióticos: El único con eficacia demostrada es la rifaximina, antibiótico intraluminal con actividad contra gérmenes Gram-negativos, Gram-positivos y anaerobios. Actúa, por tanto, modulando la flora intestinal. La dosis demostrada eficaz es 1.100 mg/d, aunque eventualmente pudiera manejarse esta complicación con dosis menores ajustadas a la respuesta. No existen evidencias de que otros antibióticos (neomicina, metronidazol, norfloxacin) sean útiles en el tratamiento de la EH.

En cualquier caso, el tratamiento de primera línea siempre debe ser la lactulosa y se asociará rifaximina sólo en los pacientes no respondedores, a dosis elevadas o que no toleren la lactulosa. La razón principal es su elevado costo.

Para concluir debemos recordar que:

1. Un paciente en EH es un ser humano grave que puede recuperar totalmente sus funciones cerebrales. La familia está impactada al ver a su ser querido en estas condiciones.
2. Hidratar adecuadamente.
3. No restricción proteica.
4. Si EH grado II a III colocar una SNG.
5. En EH grado III intubar profilácticamente para evitar la aspiración bronquial.
6. La lactulosa es el tratamiento de primera línea.
7. El único antibiótico eficaz es la rifaximina. Siempre será de segunda línea y asociado a lactulosa.

## Referencias

1. Moore K, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.
2. Cárdenas A, Ginès P. Therapy insight: management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 338-48.
3. García-Tsao G, Lim JK. Members of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C. Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1802-29.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
5. Cárdenas A, Ginès P. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *GUT* 2011; 60: 412-21.
6. Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 1): S13-S24.
7. García-Martínez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; Febrero 19 (publicación electrónica en avance).

8. Runyon B. Introduction to the revised American Association for de Study of Liver Diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-3.
9. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy. Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
10. Bajaj J. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 537-47.



---

# HÍGADO Y DROGAS

---

*Dr. Fernando Gómez Letelier*

El hígado tiene un rol protagónico en el metabolismo de las drogas, en especial las administradas por vía oral, que tienen un primer paso metabólico vía circulación portal. Luego de este paso hepático, las drogas son convertidas en metabolitos hidrosolubles que pueden ser eliminados vía urinaria o biliar.

El daño hepático por fármacos (DHF) es una causa importante a considerar en todo paciente con enfermedad hepática, pues puede tener un espectro clínico muy amplio, simulando prácticamente cualquier síndrome clínico de la hepatología, pudiendo presentarse desde una alteración asintomática del perfil hepático hasta la insuficiencia hepática aguda (IHA).

El estudio de esta patología ha sido de gran dificultad debido a la multiplicidad de mecanismos metabólicos involucrados y a la falta de buenos modelos animales para reproducir estas reacciones. Esto hace que sea muy difícil detectar en los estudios preclínicos las drogas de más riesgo de presentar toxicidad, en especial considerando que son de baja frecuencia. En muchos casos, el DHF sólo es detectado después de un par de años en que la droga ha sido lanzada al mercado y ha sido expuesta a un suficiente número de pacientes. Esta situación para la industria farmacéutica se ha instalado como la principal causa de retiro de nuevos fármacos.

Dentro de las reacciones de hepatotoxicidad se distinguen las intrínsecas o dosis dependientes y las idiosincráticas, que son inesperadas y de baja frecuencia.

Las reacciones dosis dependientes son predecibles y se producen en todos los sujetos expuestos ante una dosis lo suficientemente elevada. El tetracloruro de carbono y el paracetamol son clásicos ejemplos de reacciones intrínsecas, siendo el paracetamol la droga con mayor relevancia clínica.

## **Paracetamol**

El paracetamol es de metabolización hepática, principalmente por conjugación directa mediante glucuronidación y un porcentaje menor se metaboliza por el CYP-450 produciendo el NPAQI, metabolito tóxico, que requiere de glutatión para ser metabolizado. Si la dosis de paracetamol supera la capacidad de conjugación hepática habrá un aumento de la vía metabólica del NPAQI. Consumos sobre 8 a 10 gramos de paracetamol producirá daño de mayor o menor severidad en todos los pacientes. Con dosis menores de 8 gramos también puede existir toxicidad, especialmente si las reservas de glutatión se encuentran disminuidas como ocurre en embarazadas, desnutridos y alcohólicos. En enfermos con enfermedad hepática crónica por alcohol existe además, una inducción enzimática que acelera la producción de NPAQI, pudiendo también presentar toxicidad con dosis menores.

La hepatitis por paracetamol se caracteriza por gran elevación de transaminasas al segundo a tercer día, pudiendo llegar a valores sobre 10.000 UI. La hiperbilirrubinemia usualmente no es muy significativa y se asocia a falla renal por necrosis tubular aguda.

La n-acetilcisteína (NAC) es el antídoto, al aumentar las reservas de glutatión, sin embargo, si se utiliza tardíamente cuando los niveles de paracetamol vienen en descenso, su eficacia es limitada.

Si la consulta es muy precoz pudiera ser de utilidad el lavado gástrico y el carbón activado para reducir su absorción (ver capítulo de Falla hepática aguda).

## **Reacciones idiosincráticas**

Se han descrito más de 1.000 drogas o hierbas de medicina alternativa y suplementos nutricionales relacionados a hepatotoxicidad. Las más frecuentemente involucradas son antimicrobianos, antiepilépticos y antiinflamatorios no esteroideos.

La incidencia descrita es de 1/10.000 a 1/100.000 casos expuestos, pero probablemente es más alta pues la mayoría de los registros considera casos hospitalizados o de mayor relevancia clínica y deja de lado casos asintomáticos, a lo que se suma la falta de buenos registros en gran parte de los países. En España se registró prospectivamente 461 casos, estimándose una incidencia de 3,6/100.000. Otros registros que han hecho un esfuerzo por evitar la pérdida de casos, al enfocar el estudio en una comunidad cerrada, han llegado a tasas de 13,9/100.000.

En Chile, la mayoría de los reportes son de series de casos clínicos, sin poder estimar una tasa de incidencia nacional.

Alrededor del 15% de las reacciones idiosincráticas son reacciones de hipersensibilidad, mediado por mecanismos inmunoalérgicos. En estos casos la segunda o tercera exposición a la droga genera una reacción de mayor severidad.

El resto de los casos presentan mecanismos fisiopatológicos diversos. Se ha demostrado que la delección genética de algunas isoformas específicas del CYP450 puede contribuir a la acumulación de metabolitos tóxicos. Otro mecanismo es la disfunción mitocondrial que puede ser provocada por la droga o sus metabolitos. También se han involucrado factores ambientales como infecciones virales o bacterianas, que mediante factores proinflamatorios, pueden actuar en forma sinérgica, desplazando el umbral del nivel de toxicidad a dosis terapéuticas.

Se han identificado algunos factores de riesgo de presentar DHF. El sexo femenino, la edad mayor, estados nutricionales de desnutrición u obesidad, el embarazo y uso de otros medicamentos inductores del citocromo CYP450.

Si bien, clásicamente estas reacciones han sido catalogadas como dosis independiente, existen estudios que han mostrado que los fármacos utilizados a dosis mayores y por tiempo más prolongado tendrían mayor riesgo de toxicidad en el grupo de reacciones idiosincráticas no inmunoalérgicas.

## **Presentación clínica y pronóstico**

Las formas de presentación clínica del DHF es variada. Las reacciones de tipo hepatocelulares y colestásicas son las más comunes, pero dependiendo de la droga expuesta podemos encontrar cuadros de diversos tipos incluyendo: esteatohepatitis, cirrosis, colangitis esclerosante, enfermedad veno-oclusiva, Budd Chiari, adenomas, etc. (Tabla 1).

**Tabla 1. Tipos de reacción clínico-patológica**

| Tipo de reacción           | Drogas típicamente involucradas  |
|----------------------------|--|
| Hepatocelular aguda        | Isoniacida, fenitoína, halotano, nitrofurantoína, disulfiran, propiltiuracilo, terbinafina, flutamida          |
| Colestásica                | Clorpromazina, antidepresivos tricíclicos, amoxicilina-ácido clavulánico, eritromicina, anticonceptivos orales |
| Esteatohepatitis           | Tamoxifeno, amiodarona, metotrexato  |
| Estatosis microvesicular   | Ácido acetil salicílico, tetraciclina, ácido valproico   |
| Hepatitis granulomatosa    | Carbamazepina, alopurinol, hidralazina   |
| Hepatitis crónica-cirrosis | Nitrofurantoína, antiinflamatorios no esteroidales   |
| Enf. colestásica crónica   | Clorpromazina, flucloxacilina, cotrimoxazol  |
| Enfermedades vasculares    | Anticonceptivos, anabólicos  |

En las reacciones inmunoalérgicas se puede observar eosinofilia, rash cutáneo y diversos anticuerpos, incluyendo anticuerpos antinucleares en un grupo significativo de pacientes.

La gravedad del DHF es muy variable, la mayoría de los casos son asintomáticos y se presentan en los primeros tres meses de iniciada la droga. La elevación asintomática de transaminasas no siempre persiste en el tiempo, lo que está bien descrito en fármacos como las estatinas y terapia antituberculosa. En estos casos, en que la droga es de alta importancia terapéutica, pueden tolerarse elevaciones de transaminasas, siempre que no superen niveles sobre 5 veces el valor normal.

Si bien la Insuficiencia Hepática Aguda (IHA) es una situación clínica de baja frecuencia, el DHF es una de sus etiologías más relevantes. En los países occidentales del hemisferio norte el intento suicida por paracetamol puede llegar a representar cerca del 50% de las causas de IHA. De las hepatitis fulminantes no paracetamol las drogas son también una de las etiologías más importantes, dentro de las cuales destacan: antituberculosos, sulfas, antibióticos, antifúngicos, antiépilépticos y antiinflamatorios no esteroidales. El mayor riesgo de IHA se observa en pacientes que presentan un patrón de daño hepatocelular con ictericia (Bilirrubina total > 2 mg/dl). En este grupo, un 10% presentará una evolución grave.

Las reacciones colestásicas son en general de curso más benigno, pero a la vez más prolongado y se producen en mayor proporción en personas de mayor edad. La mejoría de los exámenes de función hepática en general se produce en un tiempo menor de 2 meses en las reacciones hepáticas y hasta 6 meses en los cuadros colestásicos.

El fármaco involucrado intrínsecamente influye en el pronóstico, pues se ha visto que ciertas drogas como el halotano presentan hepatitis grave en un alto porcentaje. En tanto otras como la eritromicina habitualmente presentan un buen pronóstico.

## Diagnóstico

El diagnóstico de DHF es siempre un desafío. Clásicamente se ha definido como la elevación de transaminasas, bilirrubina o fosfatasa alcalinas sobre 2 veces

el valor normal en relación a una exposición a una droga sospechosa y en ausencia de otra causa que lo explique. Sin embargo, en reciente publicación de consenso, en el diagnóstico de DHF se sugiere elevar el valor de corte de las transaminasas a 5 veces el valor normal, lo que deja fuera a casos sin mayor relevancia clínica y evita la confusión diagnóstica con la esteatohepatitis no alcohólica, que frecuentemente eleva transaminasas en rangos bajos. También se considera significativo una elevación de transaminasa pirúvica 3 veces si se acompaña de hiperbilirrubinemia sobre 2 veces. La elevación aislada de bilirrubina o de gama glutamiltranspeptidasa no debe ser considerada como un DHF.

La anamnesis detallada de posibles fármacos, hierbas medicinales y suplementos nutricionales expuestos es fundamental. El antecedente del uso de una droga sospechosa y su relación temporal con la presentación clínica es lo que finalmente lleva al diagnóstico con mayor o menor grado de certeza. En general, es más sospechosa como causal una droga que se ha comenzado a usar entre los 5 y 90 días previos al inicio del cuadro. Si el fármaco ha sido suspendido hace más de 15 días en los cuadros hepatocelulares o más de 30 días en los colestásicos, es menos probable su causalidad. Se han desarrollado diversas escalas de puntuación para definir si la droga tiene mayor o menor grado de posibilidad de ser responsable. Estas escalas definen diagnósticos “definitivos”, “probables”, “posibles” y “excluido”, sin embargo su aplicabilidad es engorrosa y no hay un consenso de cual utilizar. La histología, si bien no es requerida en todos los casos, también puede aportar con alteraciones características.

Ante la duda diagnóstica en relación con una droga sospechosa de hepatotoxicidad, se recomienda revisar el sitio web <http://www.livertox.nih.gov/>, que contiene una base de datos actualizada y colaborativa del National Institute of Health (EEUU) de todas las drogas y suplementos de los cuales existen reportes de hepatotoxicidad.

## **Tratamiento**

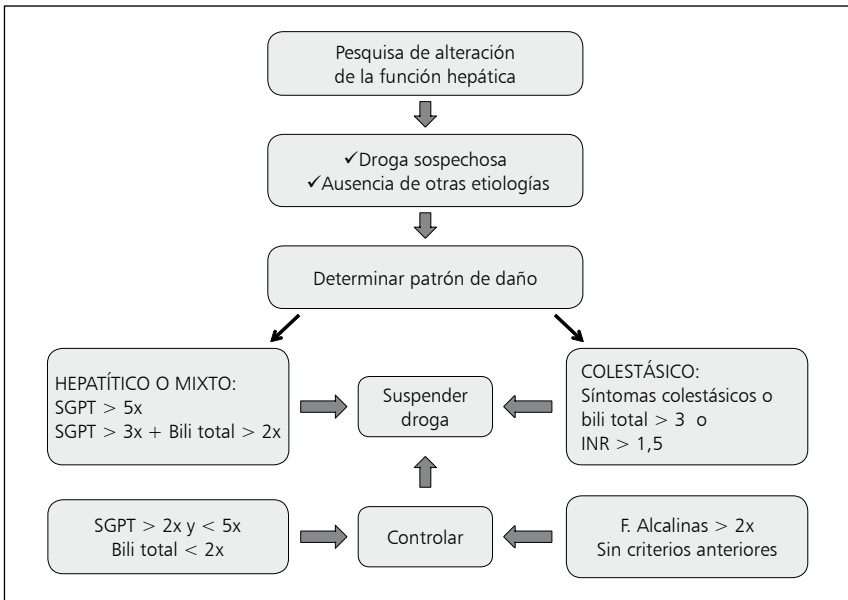
Lo más importante es la sospecha precoz y retiro de la droga hepatotóxica (Figura 1). La n-acetilcisteína debe ser precozmente administrada en casos por paracetamol. También existe alguna evidencia a favor de su uso en IHA no paracetamol, en el grupo de pacientes con encefalopatía grado I-II, lo que sería atribuible a efecto antioxidante del aumento de glutatión.

En los casos más graves deben manejarse en unidades de cuidados intensivos de alta complejidad de centros que disponen de trasplante hepático.

## **Prevención**

La educación del paciente es fundamental para la prevención. Es importante advertir ante el uso de ciertas drogas de mayor riesgo la importancia de no automedicarse con otros fármacos que pueden inducir CYP450 y evitar el consumo de alcohol.

La monitorización preventiva de pruebas de función hepáticas en pacientes que utilizan drogas de alto riesgo como el tratamiento antituberculoso parece razonable, sin embargo, no garantiza la ausencia de presentación de casos graves.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de toma de decisiones en DHF.  $R = \text{SGPT observada} / \text{SGPT valor normal} / \text{FA observada} / \text{FA valor normal}$ . Patrón hepático =  $R > 5$  Patrón colestásico =  $R < 2$  Patrón mixto =  $R < 5$  y  $> 2$ .

La cirrosis puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad, en especial en tóxicos directos como paracetamol, pero en la mayoría de los casos de reacciones idiosincráticas no aumentará la posibilidad de presentación. Sin embargo, de presentarse, la gravedad será mayor, por lo tanto es importante valorar el riesgo *versus* beneficio del uso de una droga en todo paciente cirrótico.

La identificación en el futuro, de marcadores genéticos como determinados tipos de HLA, debiera tener la utilidad clínica de predecir el riesgo ante determinadas drogas, sin embargo, aún no se disponen en la práctica clínica.

## Referencias

1. Andrade R, Lucena M, Fernández M, et al. Drug-Induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-21.
2. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-55.
3. Contreras J, Poniachik J, Planzer M, et al. Daño hepático por fármacos: características clínicas e histológicas en 33 casos. *Rev Med Chile* 2003; 131: 1128-34.

4. Roth R, Ganey P. Intrinsic versus idiosyncratic drug induced hepatotoxicity: two villains or one? *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332: 692-7.
5. Reuben, Koch W, Lee W, Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a US multicenter prospective study. *Hepatology* 2010; 52: 2065-76.
6. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 481-9.
7. Aithal G, Watkins P, Andrade R, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 806-15.
8. Maria V, Victorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-9.
9. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
10. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage nonacetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856-64.

# — ENFERMEDADES METABÓLICAS DEL HÍGADO —

*Dr. Rodrigo Zapata Larrain*

Las enfermedades metabólicas del hígado (EMH) corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades de carácter genético y hereditario, que se pueden expresar a diferentes edades y con una amplia gama de manifestaciones hepáticas y extrahepáticas. Durante su evolución las EMH pueden producir un compromiso progresivo del hígado con grados variables de fibrosis. Algunas enfermedades metabólicas originadas fuera del hígado también pueden afectarlo secundariamente (Tabla 1).

Algunos defectos genéticos puntuales determinan anomalías en la síntesis o metabolismo de proteínas, carbohidratos o grasas. Ello se asocia a la acumulación tóxica progresiva de alguna sustancia, determinando daño progresivo del hígado que puede ser un epifenómeno de una enfermedad sistémica generalizada. Así ocurre con enfermedades de depósito de glicógeno o de lípidos (fosfolipidosis), donde la hepatomegalia es una manifestación de un defecto metabólico subyacente, pero el hígado no es necesariamente el órgano “blanco” principal. Existen por otra parte algunas enfermedades metabólicas donde el hígado es el principal órgano afectado con manifestaciones agudas, subagudas o crónicas, que se pueden hacer evidentes precozmente en la niñez, adolescencia o más tardíamente incluso como adulto mayor.

El diagnóstico oportuno permite cambiar la historia natural de las EMH, a través de un tratamiento, adecuada evaluación pronóstica y consejo genético para la familia. En situaciones muy avanzadas, el trasplante hepático (TxH), recuperará la función hepática, puede corregir la alteración metabólica bioquímica subyacente y puede curar la enfermedad (enfermedad de Wilson y el déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina).

En Estados Unidos, aproximadamente el 20% de los TxH pediátricos y el 5% de los TxT en adultos se deben a alguna complicación derivada de las EMH.

En este capítulo, incluiremos sólo algunas EMH:

1) Déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina. 2) Porfirias hepáticas. 3) Hemocromatosis y 4) Enfermedad de Wilson.

## **Déficit de alfa-1 antitripsina ( $\alpha$ -1-AT)**

### *Definición y concepto*

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva con expresión co-dominante, frecuente en la población caucásica, de origen nor-europeo. Se considera la enfermedad metabólica genética más frecuente con afección hepática. En niños, es la segunda causa de TxH después de la atresia biliar.

La  $\alpha$ -1-AT es un inhibidor de la familia de serinaproteasas séricas producida especialmente en el hígado y en menor grado en células epiteliales pulmonares e intestinales (neutrófilos y macrófagos alveolares), que inactiva una serie de proteasas (tripsina, quimotripsina, cathepsina G y elastasa, presentes en los neutrófilos). Su ausencia determina daño celular progresivo por predominio de la actividad de enzimas proteolíticas que se asocia a daño hepático y en algunos casos a enfisema pulmonar.

**Tabla 1. Clasificación de algunas enfermedades metabólicas y genéticas que pueden requerir TxH**

|  |  |   |
|--|--|---|
| Defecto metabólico primario en el hígado | a) El TxH se realiza por complicaciones hepáticas      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Wilson</li> <li>- Déficit alfa-1-Antitripsina</li> <li>- Tirosinemia hereditaria tipo 1</li> <li>- Glucogenosis tipo I y IV</li> <li>- Galactosemia</li> <li>- Enfermedad de Byler (PFIC1)</li> <li>- Síndrome de Alagille</li> <li>- Hemocromatosis neonatal</li> </ul> |
|  | b) El TxH se realiza por complicaciones extrahepáticas | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polineuropatía familiar amiloidótica</li> <li>- Hiperoxaluria familiar tipo I</li> <li>- Hipercolesterolemia familiar</li> </ul>   |
| Defecto primario extrahepático           | a) Enfermedad hepática puede recurrir post TxH         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Defectos de ciclo de la urea</li> <li>- Esteatohepatitis no alcohólica</li> <li>- Hemocromatosis genética</li> <li>- Enfermedad de Gaucher</li> </ul>  |
|  | b) El TxH cura el componente hepático de la enfermedad | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protoporfiria eritropoyética</li> <li>- Fibrosis quística</li> </ul>   |

### ***Epidemiología***

Frecuente en EEUU y Noreuropa, la incidencia de la mutación homocigota se observa en 1/1.600 a 1/2.000 nacidos vivos. En EEUU existen 100.000 pacientes. A pesar de su alta prevalencia, solamente 10-15% de los pacientes con el fenotipo PiZZ (homocigoto) desarrolla una enfermedad hepática significativa.

### ***Etiopatogenia***

La  $\alpha$ -1-AT es sintetizada casi exclusivamente en el hígado y el gen responsable se ubica en el cromosoma 14q31-32.3. En humanos, los productos génicos variantes se distinguen por métodos electroforéticos y se agrupan de acuerdo a la clasificación fenotípica Pi (“Protease inhibitor”) y se asigna además, una letra del alfabeto para cada grupo de variantes alélicas. La forma alélica normal se denomina PiMM, presente en 90% de la población general, con niveles normales de  $\alpha$ -1-AT. Las letras S y Z designan variantes de la glucoproteína con desplazamiento electroforético más lento.

La forma patológica más frecuente que determina enfermedad hepática y pulmonar es la variante PiZZ, esos casos presentan una significativa reducción (85-90%) en la actividad plasmática de A1-AT. Existen muchas otras variantes estructurales de la  $\alpha$ -1-AT con menor importancia fisiopatológica.

### ***Clínica***

La forma de presentación inicial más frecuente corresponde a la ictericia neonatal con elevación de transaminasas. En recién nacidos PiZZ, entre 8-12% presentan colestasia neonatal y hasta 50% tendrán elevación generalmente asintomática de transaminasas en los siguientes meses de vida. Es la segunda causa más frecuente de colestasia neonatal, después de la atresia biliar, y se inicia entre las 2 y 16 semanas

de vida, resolviéndose generalmente a los 6 a 12 meses de edad. Un pequeño grupo de estos pacientes (< 10%) pueden progresar a cirrosis de la infancia o hepatitis fulminante. Se considera que 60-70% de los que debutaron con colestasis neonatal necesitarán trasplante hepático antes de los 15 años.

En otros pacientes persiste la elevación asintomática de transaminasas durante muchos años. Alrededor del 10% de los portadores PiZZ, progresa a un daño hepático crónico (en promedio a los 40 años) con grados variables de cirrosis e hipertensión portal debido a una ductopenia intrahepática progresiva que puede requerir de TxH.

Alrededor del 5-10% de los pacientes presentarán compromiso pulmonar, que se expresa como enfisema pulmonar en el adulto.

Al examen físico lo único relevante puede ser la hepatoesplenomegalia y, en niños más grandes, algunos signos de hipertensión portal (ascitis y circulación colateral).

El consumo de alcohol, drogas hepatotóxicas o coexistencia con otras hepatopatías aumentan la incidencia de cirrosis.

### Diagnóstico

Debe realizarse en base al análisis de fenotipo y no sólo por el nivel plasmático de  $\alpha$ -1-AT; descartando otras causas de daño hepático (viral, drogas, etc.).

Ante la sospecha se deben practicar los exámenes complementarios incluidos en Tabla 2. (a) Nivel sérico de  $\alpha$ -1-AT < 25% del límite normal; (b) Electroforesis de proteínas: demuestra una disminución del nivel de  $\alpha$ -1-globulina; (c) El análisis de fenotipo PiZZ es lo más relevante y (d) Biopsia hepática: útil en homocigotos observándose gránulos PAS positivos, presentes en el retículo endoplásmico de los hepatocitos con distribución preferente periportal. En niños existe colestasia y/o esteatosis. En adultos puede haber progresión a una hepatitis crónica activa o cirrosis. No está aclarado cuáles pacientes desarrollarán daño hepático y otros daño mínimo o ausente.

### Tratamiento

Es inicialmente de soporte. Evitar el tabaco para retrasar la aparición del enfisema. En pacientes con broncorreactividad, parece razonable usar broncodilatadores. Mantener la lactancia materna hasta el año de vida, para disminuir las manifestaciones colestásicas y en algunos casos asociar ácido ursodeoxicólico oral.

Tabla 2. Métodos diagnósticos para deficiencia de alfa 1 antitripsina

| Método   | Resultado  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Electroforesis de proteínas</li> </ul>  | Disminución de la fracción alfa 1 globulina (la $\alpha$ -1-AT, constituye el 90% de esta fracción)                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Niveles séricos de <math>\alpha</math>-1-AT (Mediante inmunodifusión radial, ELISA o Nefelometría)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Personas sanas PiMM: 80-180 mg/dL</li> <li>En fenotipo PiZZ: &lt; 60 mg/dL</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Fenotipo sérico de la <math>\alpha</math>-1-AT: Pi (Mediante electroforesis en gel acrilamida)</li> </ul>     | Fenotipo PiZZ, PiSZ  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Genotipo de <math>\alpha</math>-1-AT (Mediante PCR-DNA)</li> </ul>  | Para alelos M, Z, S.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsia hepática</li> </ul>   | Gránulos eosinofílicos PAS (+) en citoplasma de hepatocitos  |

No existen terapias específicas para la hepatopatía, que en caso de ser avanzada la alternativa es el TxH, que permite corregir el defecto metabólico y curar el déficit de  $\alpha$ -1-AT, porque el paciente adquiere el fenotipo “Pi” del donante y normaliza los niveles de  $\alpha$ -1-AT, logrando tasas de supervivencia superior al 80% a 5 años.

Terapias de reemplazo con  $\alpha$ -1-AT recombinante iv o intratraqueal están disponibles para la enfermedad pulmonar, con resultados poco claros. El trasplante pulmonar es una opción en pacientes con enfisema severo.

Otras terapias en investigación incluyen las terapias génicas.

## **Porfirias hepáticas**

### ***Definición y concepto***

La palabra porfiria deriva del griego “porphurus” que significa rojo o púrpura. Son un grupo de enfermedades metabólicas causadas por deficiencias genéticas (o adquiridas) de enzimas que participan en las vías biosintéticas del grupo heme. La molécula heme es sintetizada principalmente en la médula ósea (75-80%) y en el hígado (15-20%) y es un componente esencial de variadas proteínas incluyendo: hemoglobina, mioglobina, citocromos P450 y transportadores de electrones. Los intermediarios en la formación del heme se denominan porfirinas y no tienen efectos fisiológicos conocidos, sin embargo, su acumulación y excreción excesiva se asocian a enfermedades clínicas características.

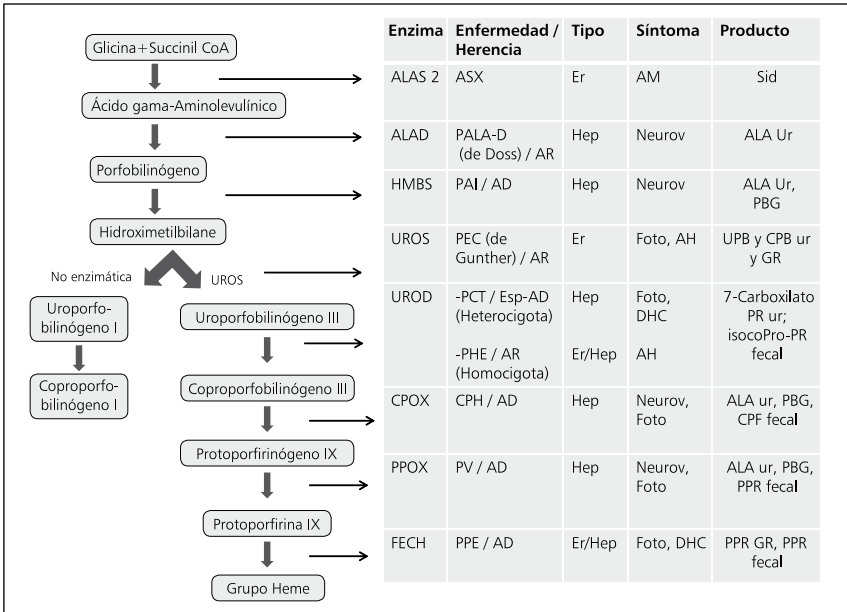
Existen 8 pasos enzimáticos en la vía sintética del heme y la deficiencia enzimática en cualquier paso, con excepción del primero, determina una forma específica de porfiria (Figura 1). Las porfirinas y sus precursores son excretados en la orina o deposiciones dependiendo de su solubilidad. Los precursores de las porfirinas son todos excretados por la orina. La coproporfirina se excreta tanto en orina como deposiciones por tener una solubilidad intermedia. La uroporfirina (muy hidrosoluble) se excreta por la orina. La protoporfirina (no hidrosoluble) se excreta sólo por la bilis y las deposiciones.

### ***Clasificación***

Existen ocho variedades de porfirias, dependiendo de la enzima alterada (Figura 1) y se pueden clasificar de acuerdo al sitio más importante de producción de la porfirina o sus precursores (porfirias hepáticas o eritropoyéticas) o de acuerdo a sus características clínicas (porfirias agudas o cutáneas) (Figura 1).

Las porfirias eritropoyéticas son: la porfiria eritropoyética congénica (PEC), la porfiria hepatoeritropoyética (PHE) y la protoporfiria eritropoyética (PPE). Las porfirias hepáticas incluyen a la porfiria por deficiencia de la deshidrogenasa ácido delta-amino-levulínico (PALA-D), la porfiria aguda intermitente (PAI), la porfiria cutánea tarda (PCT), la coproporfiria hereditaria (CPH) y la porfiria variegata (PV). Cada variedad, a su vez, se caracteriza por la excreción aumentada y acumulación de una determinada porfirina y por un cuadro clínico típico.

Las porfirias agudas o neuroviscerales (con crisis agudas típicas de dolor abdominal, neuropatía, inestabilidad autonómica y psicosis) incluyen la PALA-D, PAI, PV y la CPH.



**Figura 1.** Vías metabólicas del grupo heme y las diferentes porfirias. Abreviaturas: ASX: anemia sideroblástica ligada a cromosoma X; PALAD: porfiria ALA-D; PAI: porfiria aguda intermitente; PEC: porfiria eritropoyética congénita; PCT: porfiria cutánea tarda; CPH: coproporfiria hereditaria; PHE: porfiria hepatoeritropoyética; PV: porfiria variegata; PPE: protoporfiria eritropoyética; Er: eritroide; Hep: hepática; AM: anemia microcítica; Neurov: neurovisceral; Foto: fotosensibilidad; AH: anemia hemolítica, Sid: sideroblastos; ALA ur: ácido gamma aminolevulinico urinario, PBG: porfobilinógeno; UPB: uroporfobilinógeno; CPB: coproporfobilinógeno; GR: globulos rojos; ur: urinario; PPR: protoporfirina; PF: porfirina; CPF: coproporfirina, DHC: daño hepático crónico; AR: autosómica recesiva; Esp: forma esporádica.

Las porfirias cutáneas (con síntomas de fotosensibilidad cutánea) o de expresión crónica incluyen a la PEC, PCT, PHE y la PPE.

La CPH y la PV pueden producir tanto síntomas agudos como cutáneos.

**Epidemiología**

La incidencia varía según el área geográfica y se observa en 0,5-10 casos por 100.000 habitantes. La PCT es la más frecuente y generalmente se manifiesta después de los 20 años de edad. La PCT tipo I (esporádica adquirida) es más frecuente que la PCT tipo II o III (familiar genética del adulto y niño respectivamente). La PAI es la más frecuente de las porfirias agudas, siendo autosómica dominante con penetrancia incompleta, y la PEC probablemente es de las porfirias menos frecuentes.

**Etiopatogenia**

Los mecanismos que explican los síntomas no están del todo aclarados, sin embargo, se sabe que los niveles elevados de porfirinas tendrían efectos citotóxicos

en tejidos neurales y cutáneos. Las porfirinas producen radicales libres cuando se exponen a luz ultravioleta (UV~400 nm), y por ello determinan daño cutáneo en áreas de mayor exposición solar, resultando en las porfirias cutáneas. En cambio, los precursores de porfirinas (Ej. ALA y PBG) se asocian a los síntomas neurológicos de las porfirias hepáticas agudas.

### ***Clinica***

Las porfirias no tienen predilección por género, pero el tabaquismo, el uso de alcohol, y de estrógenos pueden afectar su incidencia al igual que la raza. LA PEC y la PPE se presentan habitualmente en la infancia. La CPH, la PCT y la PV se manifiestan generalmente después de la segunda década y sus síntomas cutáneos se hacen crónicos apareciendo varios días después de la exposición solar.

Las porfirias eritropoyéticas y porfirias cutáneas se acompañan de fotosensibilidad cutánea y no presentan síntomas neurológicos (Figura 1).

Las porfirias hepáticas agudas (PAI, CPH, PV y la PALA-D) se caracterizan por sus síntomas neurológicos. El 80% son mujeres (18-45 años). Los síntomas generalmente se inician después de la pubertad, siendo más frecuentes alrededor de la menstruación. Los anticonceptivos orales tienden a reducir el riesgo de estas crisis, las que se caracterizan por ataques recurrentes e intensos que se inician con ansiedad e insomnio, seguidas de síntomas neuroviscerales (dolor abdominal con náuseas, vómitos y constipación), alteraciones neurológicas (neuropatía periférica ocasionalmente con compromiso de pares craneales, parestia o parálisis ascendente o incluso cuadriplejía) y alteraciones neuropsiquiátricas (ansiedad, depresión, psicosis aguda, confusión, alucinaciones, convulsiones y coma). El dolor abdominal es causado por neuropatía periférica y se observa en 85-95% de las porfirias agudas hepáticas.

Los ataques agudos de porfiria pueden ser fatales (5-10% mortalidad), pudiendo causar la muerte o daños neurológicos permanentes, por lo mismo requieren monitorización en unidades de paciente crítico. Pueden ser precipitados por factores que estimulen al sistema hepático P450 (alcohol, tabaco y algunos medicamentos como barbitúricos, anticonvulsivantes, sulfas, rifampicina griseofulvina, cloroquina, corticoides y hormonas sexuales). Las crisis también pueden ocurrir frente a cambios hormonales (embarazo o premenstrual) o sin mediar factor precipitante alguno. Durante las crisis, grandes cantidades de precursores porfirínicos incoloros (porfobilinógeno y ácido aminolevulínico) son excretados por la orina y al contacto con el aire y la luz, la orina cambia de coloración a oscuro/negro (ámbar) por la conversión no enzimática a porfobilina y otros pigmentos (reacción de Watson Schwartz positiva).

La PAI nunca presenta síntomas cutáneos. A su vez, la asociación de dolor abdominal y síntomas cutáneos sugiere PV y menos frecuentemente CPH.

Las porfirias cutáneas en cambio, incluyen a la PCT, PEC, PV y la PPE. Ellas se caracterizan por el depósito excesivo de porfirinas y porfirinógenos en las paredes capilares dérmicas superficiales y en la zona de la membrana basal. Las lesiones cutáneas más frecuentes son las vesículas y las bulas. Estas lesiones ocurren en sitios de exposición a la luz y son secundarias a fragilidad cutánea. La formación repetida de estas lesiones y su infección puede condicionar daño significativo. Estos pacientes habitualmente no presentan síntomas neurológicos o son mínimos.

La PPE y la PCT son las que pueden producir enfermedad hepática significativa. En la primera probablemente el depósito de protoporfirinas en el hígado determinaría inflamación, necrosis y fibrosis. En la PCT interactúan otros factores además del depósito hepático de porfirinas (consumo exagerado de alcohol, exceso de hierro hepático y asociación frecuente con el virus de hepatitis C). La forma esporádica de la PCT se asocia en 60-80% con la infección por virus de hepatitis C, de allí también una mayor incidencia de hepatocarcinoma. En estos pacientes la excreción urinaria de porfobilinógeno y ácido aminolevulínico es normal (reacción de Watson Schwartz negativa) y la excreción de uroporfirina y coproporfirina urinaria está aumentada.

Las complicaciones hepáticas son variables. Las porfirias agudas tienden a presentar elevación de transaminasas y de ácidos biliares, las cuales se acentúan durante las crisis. La biopsia hepática puede demostrar cambios mínimos incluyendo infiltración grasa y depósitos de hierro. Estos pacientes presentan predisposición al hepatocarcinoma.

### **Diagnóstico**

Debe plantearse el diagnóstico de porfiria en pacientes con crisis recurrentes de dolor abdominal y constipación, asociados a alteraciones neuropsiquiátricas o en pacientes con hallazgos cutáneos típicos. El examen físico y abdominal habitualmente es irrelevante. Suele haber hipertensión, taquicardia sinusal y a veces retención urinaria. En 10-40% existe fiebre y leucocitosis acompañando el cuadro de dolor abdominal.

La radiografía simple de abdomen puede mostrar un patrón de pseudo-obstrucción con áreas de dilatación intestinal.

Ante la sospecha es indispensable corroborarlo bioquímicamente. Puede ser útil la demostración cualitativa de exceso de porfobilinógeno en la orina mediante el test de Watson-Schwartz o de Hoesch. Un test positivo indica niveles de porfobilinógeno urinarios al menos el doble de lo normal. Posteriormente se debe confirmar mediante medición cuantitativa de porfobilinógeno y ácido aminolevulínico en la orina.

Para distinguir entre las diferentes porfirias se requiere muestras de sangre, orina y deposiciones para análisis de porfirinas y sus precursores, aunque el tratamiento de la crisis será el mismo (Tablas 3 y 4).

Los niveles del PBG urinario aumentan sustancialmente (de 20 mg/L a 200 mg/L) en un ataque agudo de porfiria. Se recomienda su rápida evaluación para diagnosticar los tipos de porfirias agudas más comunes. Durante el ataque agudo basta una muestra de orina que se debe refrigerar o congelar sin aditivos y proteger de la luz, para hacer posteriormente las determinaciones cuantitativas de ALA, PBG y de porfirinas totales.

En algunos laboratorios especializados puede estudiarse análisis de mutaciones de DNA.

Es importante recordar que existen otras patologías que pueden producir anomalías del patrón de porfirinas como en la intoxicación por plomo, anemias sideroblásticas y hemolíticas, déficit de hierro, insuficiencia renal, colestasias, enfermedad hepática crónica, y hemorragia digestiva, sin embargo, en esos casos es muy inusual la presencia de fotosensibilidad.

**Tabla 3. Cuantificación de porfirinas fecales según el tipo de porfiria**

| Tipo porfirina | PEC | PALA-D | PCT | CPH    | PV  | PPE | PAI    |
|----------------|-----|--------|-----|--------|-----|-----|--------|
| Uroporfirina   | +++ | RN     | +   | ++     | RN  | RN  | RN a + |
| Coproporfirina | +++ | +      | +   | +++    | +++ | RN  | RN a + |
| Protoporfirina | RN  | +      | RN  | RN a + | +++ | +++ | RN a + |

RN: rango normal, +: levemente aumentado; ++: aumentado; +++: muy aumentado.

**Tabla 4. Cuantificación de porfirinas urinarias según tipo de porfiria**

| Tipo porfirina          | PEC y PCT | PALA-D | PV       | CPH     | PAI      |
|-------------------------|-----------|--------|----------|---------|----------|
| Delta-5-Aminolevulínico | RN        | +++    | ++ a +++ | RN a ++ | ++ a +++ |
| PBG                     | RN        | RN     | ++ a +++ | RN a ++ | ++ a +++ |
| Uroporfirina            | ++        | +      | +++      | ++      | +++      |
| Coproporfirina          | +         | ++     | +++      | +++     | ++       |

RN: rango normal, +: levemente aumentado; ++: aumentado; +++: muy aumentado.

## **Prevención y tratamiento**

### *Porfirias agudas*

1. Evitar o tratar factores precipitantes (drogas, alcohol, dietas hipocalóricas, infecciones subyacentes). En el caso de crisis gatilladas por el ciclo menstrual, eventualmente usar análogos GnRh (gonadotropin releasing hormone) para inducir amenorrea. Existen medicamentos considerados seguros en estos pacientes (Tabla 5); y otros que son prohibidos: cloranfenicol, nitrofurantoína, griseofulvina, ketoconazol, rifampicina, danazol, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, ácido valproico, ergotamínicos, metildopa, diclofenaco, cotrimoxazol, progesterona, entre otros.

**Tabla 5. Drogas consideradas seguras en pacientes con porfirias**

| Tipo medicamento | Medicamento  |
|------------------|--|
| Analgésico       | Paracetamol, aspirina®, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, morfina, demerol, codeína, metadona   |
| Antibiótico      | Penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, anfotericina B, tetraciclinas  |
| Psicotrópico     | Fenotiazinas (clorpromazina), haloperidol, litio, nortriptilina, amitriptilina, imipramina   |
| Antihistamínico  | Difenhidramina   |
| Antihipertensivo | Atenolol, propranolol, labetalol, tiazinas, reserpina  |
| Otros            | Atropina, oxazepan, diazepam, clordiazepóxido, insulina, heparina, glucocorticoides, neostigmina, procaína, succinilcolina, ciclopropano, adrenalina, atropina, colchicina, digoxina, penicilamina, tiroxina |

2. Monitorización en una unidad de intensivo (por sus potenciales complicaciones) y contactar centros de porfirias con más experiencia.
3. En dolor abdominal: opioides (meperidina) y reposo en una habitación silenciosa.
4. En caso de agitación u otras alteraciones psiquiátricas: clorpromazina.
5. En caso de taquicardia e hipertensión: propranolol, atenolol.
6. Mantener una hidratación generosa: al menos dos litros de ingesta líquida/día oral o ev (solución fisiológica).
7. Terapias específicas:
  - *De elección*: Administración de glucosa (0,3 g/kg/hora o 300-400 g/día, habitualmente en infusión endovenosa continua lenta). La glucosa en esta dosis produce una reducción en la excreción urinaria de porfobilinógeno debido a la inhibición de la ALA sintetasa.
  - *En caso de fracaso al tratamiento con Glucosa*: Hematina en dosis 3-4 mg/kg endovenoso lento (en 15-30 minutos), cada 12 h por al menos 3-6 días (panhematin®, normosang®). Con esto, el grupo heme entra al hepatocito y “repleta el pool heme”. Esta terapia produce un aumento del grupo heme e inhibe a la ALA sintetasa y así disminuye rápidamente los niveles plasmáticos y urinarios de precursores porfirínicos. Los efectos colaterales incluyen coagulopatía, falla renal y tromboflebitis. También puede utilizarse arginato de hematina (más estable, sin efectos colaterales).

### *Porfirias cutáneas*

Para la fotosensibilidad de la piel, debe usarse ropas y filtros solares adecuados (lociones que filtren rayos en el rango 400-410 nm). Se deben prevenir los traumatismos cutáneos y tratar las infecciones precozmente, para evitar las cicatrices.

Una dieta rica en carbohidratos puede reducir la severidad del cuadro. En los pacientes con PCT es importante evitar el alcohol y exposición a medicamentos que puedan gatillar una crisis. El exceso de hierro plasmático inactiva la uroporfirino-genodecarboxilasa (enzima deficiente en la PCT), e induce la 5-aminolevulínico, por ello la flebotomía repetida puede aliviar los síntomas cutáneos al disminuir la sobrecarga de hierro y siderosis (sangrías de 300 ml cada 10-12 días por al menos dos meses y hasta que la ferremia disminuya a 60-70% de su valor original). La eritropoyetina y la deferroxamina también han demostrado cierta utilidad en PCT, al afectar los niveles de hierro. En algunos casos se ha ensayado el uso de eritrocitaféresis terapéutica asociada a plasmaféresis logrando reducir los niveles plasmáticos de uroporfirina.

La cloroquina (125 mg 2 veces por semana por 8-18 meses) se plantea en pacientes con contraindicación de flebotomías (anemia, cardiopatía, edad); se une con la uroporfirina e incrementa su movilización y excreción. A pesar de su potencial hepatotoxicidad, se ha demostrado que puede asociarse a mejoría de la hepatopatía.

## Hemocromatosis (HC)

### *Definición y concepto*

Corresponde a un trastorno del metabolismo del hierro, caracterizado por su depósito excesivo y progresivo en diferentes parénquimas: hígado, páncreas, corazón, gónadas e hipófisis. Esta sobrecarga de hierro determina daño tisular progresivo e insuficiencia funcional.

### *Clasificación*

Existen tres formas de hemocromatosis: La HC hereditaria o genética (HCH; antiguamente llamada primaria o idiopática), las formas secundarias y un grupo misceláneo.

La HCH a su vez se divide en 5 tipos: La tipo I (la más frecuente y relacionada a mutaciones del gen HFE en el cromosoma 6); la tipo 2 (o HC juvenil relacionada al gen hemojuvelina); la tipo 3 (relacionada a la hepcidina); la tipo 4 (relacionada al transportador regulador ferroportina) y la tipo 5 (relacionada al gen ferritina). En las formas secundarias hay una acumulación excesiva de hierro debido a diferentes mecanismos (eritropoyesis inefectiva, politransfusiones, sobrecarga de hierro parenteral iatrogénica, etc.). Existen otras misceláneas como la hemocromatosis neonatal, la atranferrinemia congénita, la aceruloplasminemia y el síndrome de GRACILE.

En este capítulo sólo nos referiremos a la HCH relacionada a mutaciones del gen HFE.

### *Epidemiología*

La HCH es la causa hereditaria más frecuente de cirrosis hepática, de herencia autosómica recesiva. Afecta a 1 de cada 200-400 individuos caucásicos blancos de descendencia nor-europea (especialmente de origen nórdico o celta). Es infrecuente en población indígena de África, Asia y América del Sur. Estudios del gen HFE en población sana chilena muestran una prevalencia de la mutación homocigota C282Y de 1/6.250 personas, cifra significativamente menor que en población norteamericana (1/270), australiana (1/188) y española (1/1.000).

### *Etiopatogenia*

La forma más frecuente de HCH es la relacionada con mutaciones del gen HFE. Esta corresponde a una enfermedad autosómica recesiva asociada a mutaciones en el brazo corto del cromosoma 6 (mutaciones gen HFE) cercano al locus para HLA.

Se han descrito tres mutaciones principales del gen HFE: La mutación homocigota Cys282Tyr (C282Y) que se observa en 80-85% de los pacientes con fenotipo de HCH en Europa, Estados Unidos y Australia. Las otras dos mutaciones son la His63Asp (H63D) y la Ser65Cys (S65C), que generalmente no se asocian a sobrecarga de hierro, a menos que se presenten como heterocigotos compuestos (C282Y/H63D o C282Y/S65C) y estas condiciones se pueden ver en 2-5% de los pacientes con HCH.

La expresión fenotípica (sobrecarga de hierro variable) ocurre en el 70% de los individuos homocigotos para C282Y, y en menos del 10% de ellos se producirá una sobrecarga grave de hierro asociada a daño de órganos y manifestaciones clínicas.

Existe aún 10-20% de las HCH que no presentan ninguna de estas mutaciones del gen HFE y se deberían a otras mutaciones de genes relacionados al hierro que codifican para la hemojuvelina, hepcidina, ferroportina, receptor de transferrina (TfR2).

La absorción intestinal diaria normal de hierro es de aproximadamente 1-2 mg/día. En los pacientes con HCH es 10 a 20 veces mayor, por una disregulación de los mecanismos de absorción de hierro.

La sobrecarga de hierro a largo plazo determina daño oxidativo, peroxidación de lípidos, daño de funciones de membranas mitocondriales y lisosomales, que con el tiempo producen daño permanente y fibrosis tisular especialmente del hígado (cirrosis, hepatocarcinoma), páncreas endocrino (diabetes mellitus), articulaciones (artritis, artralgiás), corazón (miocardiopatía) e hipófisis (hipogonadismo hipogonadotrópico).

### **Clinica**

La HCH es asintomática durante largo tiempo, mientras se va produciendo la sobrecarga progresiva de hierro y el daño tisular. Los síntomas generalmente aparecen cuando se ha producido daño tisular importante, lo cual generalmente ocurre con sobrecargas de hierro corporal de unos 10 a 20 g. La edad de presentación es de 40 a 60 años, más frecuente en hombres que en mujeres (relación 8:2). Las pérdidas crónicas durante los ciclos menstruales protegen a la mujer de una enfermedad sintomática precoz.

La “triada clínica clásica de Trousseau” o “diabetes bronceada” (hepatomegalia, diabetes e hiperpigmentación) es infrecuente y sólo se ve en pacientes con enfermedad avanzada. Los síntomas de la HCH son variables: debilidad, fatigabilidad, dolor abdominal, baja de peso, artralgiás, impotencia, amenorrea. Con cierta frecuencia se observa fenómenos de artritis de 2º y 3º metacarpo-falanges en manos. Algunos pacientes presentan esplenomegalia, atrofia testicular y miocardiopatía dilatada. La hiperpigmentación cutánea puede ser leve y tiene un tono bronceado. Algunas infecciones son más frecuentes en los pacientes con sobrecarga de hierro e incluyen: *Vibrio vulnificus*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* y *Pasteurella pseudotuberculosis*. Las alteraciones de las transaminasas son habitualmente discretas. Los pacientes con HCH y cirrosis tienen casi 100 veces más riesgo de presentar hepatocarcinoma que la población general.

Los síntomas al diagnóstico han ido cambiando en las últimas décadas gracias a un diagnóstico más precoz y chequeos de salud. Existen pacientes adultos oligosintomáticos en los cuales se diagnostica la enfermedad debido a la detección de alteraciones de laboratorio hepático o al estudiar a familiares cercanos de pacientes con HCH.

### **Diagnóstico**

Requiere de un alto índice de sospecha clínica y una correlación clínico-patológica. Debe demostrarse una sobrecarga de hierro corporal (% saturación de transferrina y ferritina), exceso de hierro en células parenquimatosas (generalmente en el hígado), una historia clínica y laboratorio que permitan excluir otras causas de sobrecarga de hierro corporal (Figura 2). Un aumento en la saturación de transferrina sobre 45% es el indicador más sensible de sobrecarga de hierro y por lo tanto, la alteración fenotípica más precoz de la HCH. Este parámetro se calcula dividiendo la ferremia

( $\mu\text{mol/L}$ ) por la TIBC (g/L) y multiplicando este resultado por 100. El examen debe realizarse en ayunas.

La ferritina sérica es generalmente proporcional a la cuantía del depósito de hierro en el organismo, sin embargo, por ser una proteína de fase aguda puede elevarse en otras condiciones patológicas (infección, inflamación, etc.). El nivel sérico normal de ferritina es  $< 300 \text{ ng/ml}$  en hombres y  $< 200 \text{ ng/ml}$  en mujeres.

La resonancia nuclear magnética (RNM) de hígado es de alta sensibilidad y especificidad por demostrar el masivo depósito de hierro.

El diagnóstico de HCH debe plantearse frente a todo paciente con una hepatomegalia o cirrosis de causa no precisada, hiperpigmentación cutánea, miocardiopatía, diabetes, artritis o hipogonadismo con evidencias de sobrecarga de hierro (saturación de transferrina  $> 45\%$  y/o ferritina sérica  $> 300 \text{ ng/ml}$  en el hombre o  $> 200 \text{ ng/ml}$  en la mujer).

Los criterios fenotípicos usados para el diagnóstico de HCH incluyen: (a) Hierro hepático teñido en exceso (grado III-IV/IV de Sheuer) predominio hepatocelular; (b) Concentración hepática de hierro aumentada ( $> 80 \mu\text{mol/g}$  seco de peso); (c) Índice hepático de hierro (IHF) mayor de 1,9; (d) Hierro total acumulado removido por flebotomías mayor de 5 g. Los tres primeros criterios dependen de una biopsia hepática y el último es un criterio retrospectivo.

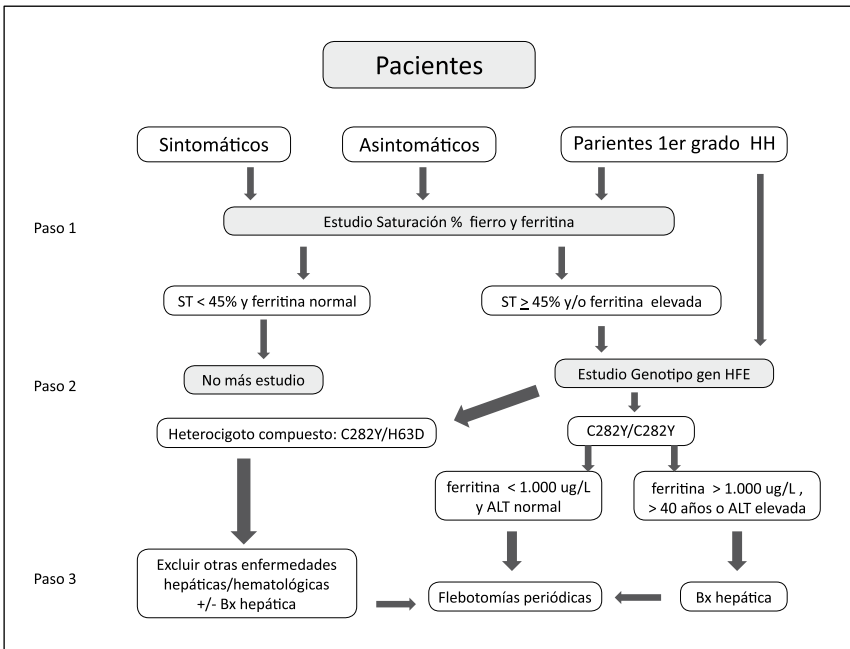


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de HCH.

Además debe estudiarse las mutaciones del gen HFE. La determinación de las mutaciones C282Y y H63D está indicada en todo paciente con signos de sobrecarga de hierro (saturación de transferrina > 45% y/o ferritina sérica > 300 ng/ml en el hombre o > 200 ng/ml en la mujer) (Figura 2).

En el diagnóstico de HCH en mayores de 40 años o con alteración de pruebas hepáticas, si presentan una ferritina mayor de 1.000 ng/ml, parece razonable realizar una biopsia hepática (a menos que exista evidencias claras de cirrosis), pues en estos enfermos existe mayor posibilidad de tener cirrosis al momento del diagnóstico (valor pronóstico y mayor riesgo futuro de hepatocarcinoma).

El paciente con una ferritina < 1.000 ng/ml, con ALT normal y en ausencia de hepatomegalia, la posibilidad de cirrosis o fibrosis avanzada es menos de 5%. Los pacientes con cirrosis al diagnóstico tienen 5,5 veces mayor riesgo de mortalidad futura que los sin cirrosis.

La biopsia hepática permite valorar el grado de lesión histológica y confirmar la localización y cuantía del depósito excesivo de hierro hepático, el que ocurre especialmente en los hepatocitos. En la sobrecarga secundaria de hierro, el depósito de hierro predomina en las células de Küpfer y más tardíamente en los hepatocitos. La determinación de hierro tisular puede ser cualitativa (muestras teñidas con azul de Prusia, graduándose del I-IV según Scheuer) o cuantitativa (mediante espectrofotometría de absorción atómica, siendo los valores normales entre 250-1.800 pg/g peso seco hepático). Dado que la concentración hepática de hierro aumenta progresivamente con la edad, se recomienda calcular el índice hepático de hierro (IHF) = concentración hepática de hierro ( $\mu\text{mol/g}$ ) dividido por la edad del paciente (en años). Un índice mayor de 1,9 se considera muy sensible (91%) y específico para el diagnóstico de HCH. Sin embargo, otras patologías (cirrosis por virus C, cirrosis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, porfiria cutánea tarda, etc.) también pueden presentar IHF mayores de 1,9 con lo cual el diagnóstico fenotípico de HCH se hace aún más complejo.

Debe considerarse que en pacientes con HCH en nuestro país, parece existir una significativa menor asociación con las mutaciones descritas del gen HFE, aparentemente por la mezcla étnica (caucásica de origen español con población indígena chilena que no presentaría estas mutaciones) por ende tendremos que realizar la biopsia hepática con mayor frecuencia.

### **Tratamiento**

El tratamiento de la HCH incluye la depleción del exceso de hierro mediante sangrías periódicas y el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis y diabetes mellitus. Las restricciones de la dieta tienen poco impacto.

#### *Depleción de hierro*

Mediante sangrías periódicas (inicialmente 450-500 ml de sangre total cada una o dos semanas, lo cual equivale a la eliminación de 225-250 mg de hierro por sesión). Se requieren habitualmente 1 a 3 años de terapia para depletar los 20-50 g de hierro acumulados desde el nacimiento. Controlar hemoglobina cada 4-8 semanas (acercándose a 11 g/dL) para no excederse y someter al enfermo a molestias derivadas de una anemia excesiva. Es razonable medir la ferritina y la saturación de transferrina

cada 3 meses para evaluar y predecir el tratamiento restante. Cada 500 cc de sangre removida se asocia a una disminución de la ferritina de aproximadamente 30 ng/ml.

Una vez que la ferritina y la saturación de hierro descienden por debajo de 50 ng/ml y 50% respectivamente, se ha logrado remover el exceso de hierro. En ese momento se inicia tratamiento de mantención de por vida, con sangrías de 450-500 ml cada 2-4 meses para mantenerse en los rangos de ferritina y saturación de transferrina mencionados, pues de lo contrario se produce una reacumulación de hierro progresivamente. Este tratamiento normaliza las alteraciones bioquímicas de los pacientes con HCH, logra mejorar algunos síntomas y la expectativa de vida.

El uso de quelantes de hierro (desferroxamina iv: 20-50 mg/kg/día o 2 g en infusión continua de 12 h, 3 veces a la semana) son de poca utilidad pues sólo logran remover cantidades limitadas de hierro (10-20 mg/día), al aumentar su excreción urinaria. Su uso está limitado a pacientes con anemia o miocardiopatía grave que no toleran sangrías.

#### *Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis*

Es importante la evaluación periódica (cada 6-12 meses) con ecotomografía abdominal para la pesquisa precoz del hepatocarcinoma. Deben tratarse y prevenirse las complicaciones de la hipertensión portal y en casos de insuficiencia hepática avanzada deberá considerarse el trasplante hepático, que no resuelve patología de base y debe continuarse las flebotomías.

#### *Detección de pacientes "asintomáticos".*

Debe siempre estudiarse a familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de pacientes con HCH ya sea con evaluación de sobrecarga de hierro (saturación de transferrina/ferritina) y/o estudio genético si el caso índice tiene alguna de las mutaciones del gen HFE. Si la ferritina es normal deberá reevaluarse periódicamente, y si es alta deberá iniciarse tratamiento con sangrías periódicas.

Los estudios masivos de "screening" de mutaciones HFE de la población sana no se recomiendan, pues no son costo beneficio.

## **Enfermedad de Wilson (EW)**

### ***Definición y concepto***

Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por el depósito excesivo de cobre principalmente en hígado, cerebro, riñones, córneas y huesos. Esta sobrecarga se debe a una reducción de la excreción biliar de cobre.

### ***Epidemiología***

La prevalencia de homocigotos con EW oscila entre 1-3/100.000, siendo más frecuente en grupos poblacionales con mayores tasas de relaciones de consanguinidad (China, Japón y Cerdeña, donde la prevalencia puede ser tan alta como 1/10.000). La frecuencia de portación de heterocigotos es cercana a 1/90.

### ***Etiopatogenia***

El cobre es un metal esencial cofactor necesario para el funcionamiento de varias enzimas. El contenido corporal total es de 50-100 mg, siendo el hígado el órgano

con mayor concentración, seguido del cerebro, corazón y riñones. La homeostasis corporal del cobre depende de su consumo dietético diario (2-5 mg/día), de su absorción intestinal (30-50% del cobre dietético es absorbido a nivel intestinal), de los requerimientos metabólicos (1 mg/día) y de la capacidad de excreción biliar de cobre (excreción fecal de 0,8 mg de cobre/día). El cobre absorbido es transportado a través de la circulación portal al hígado acoplado a albúmina, histidina y transcupreína. Los hepatocitos captan ávidamente el cobre y la proteína chaperona ATOX1 lo dirige hacia sus objetivos (almacenamiento unido a metalotioneína y excreción regulada por ATP7B a nivel del canalículo biliar).

En la EW existe una reducción en la excreción biliar de cobre debido a mutaciones en el gen ATP7B ubicado en la región q14.3 del cromosoma 13, el cual codifica una proteína ATPasa transportadora de cobre (WDP) que lo moviliza del hepatocito hacia la bilis y permite asimismo su incorporación a la apoceruloplasmina para formar la ceruloplasmina. La ceruloplasmina se libera a la sangre transportando el 90% del cobre presente en plasma y aporta cobre a los órganos periféricos como el riñón o el cerebro.

Se han descrito al menos unas 380 mutaciones en el gen ATP7B con un rol en la patogenia de la EW. Además de mutaciones puntuales se han descrito deleciones e inserciones.

La ausencia de la proteína WDP en la EW, conlleva la acumulación patológica de cobre intracelular que sería particularmente hepatotóxico, determinando la formación de radicales libres y la oxidación de lípidos y proteínas. La pobre o nula incorporación de cobre a la ceruloplasmina conlleva una disminución de los niveles plasmáticos de ésta. El depósito patológico de cobre en el hígado se asocia a hepatomegalia y a esteatosis, llevando en etapas más tardías a fibrosis periportal y finalmente en puente.

### ***Clínica***

Los síntomas se presentan a cualquier edad, siendo más frecuente entre los 5 y 35 años. En niños predomina la afección hepática (90%) frente a otras posibles manifestaciones (SNC, etc.). La mayoría de los casos pediátricos al diagnóstico son oligosintomáticos.

Las manifestaciones hepáticas son variables (Tabla 6): desde alteraciones mínimas de laboratorio hepático hasta la cirrosis. Pueden ser agudas (falla hepática fulminante, siendo más frecuente en mujeres 4:1) o crónicas (cirrosis y complicaciones derivadas de la hipertensión portal). La enfermedad hepática habitualmente precede en unos 5-10 años a las manifestaciones neurológicas.

Alrededor del 50% de los casos tienen una presentación psiquiátrica o neurológica, generalmente en la adolescencia o más tardíamente. De los pacientes con presentación neuropsiquiátrica la mitad sufre de una enfermedad hepática clínicamente detectable. Algunos enfermos presentan una enfermedad neurológica progresiva sin disfunción hepática y otros pueden debutar con anemia hemolítica grave Coombs-negativa.

En la mayoría de los enfermos con presentación neurológica puede apreciarse el clásico anillo de Kayser-Fleischer corneal, debido al depósito patológico de cobre en la membrana de Descemet. En los que debutan con manifestaciones exclusivamente hepáticas, 50-80% presentan este anillo y en los con síntomas neurológicos es casi la regla (> 90% casos).

**Tabla 6. Formas de presentación de la enfermedad de Wilson**

| Órgano o sistema             | Características clínicas  |
|------------------------------|---|
| • Hígado                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas inespecíficos e ictericia (a los 4-12 años de edad)</li> <li>• Hepatitis aguda o crónica</li> <li>• Falla hepática aguda asociada a hemólisis</li> <li>• Hipertensión portal: ascitis, esplenomegalia, várices esofágicas</li> <li>• Coagulopatía, hepatomegalia</li> <li>• Cirrosis descompensada</li> <li>• Alteraciones hepáticas descubiertas al evaluar un caso neurológico</li> </ul>   |
| • Neurológico o psiquiátrico | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante la segunda década de vida</li> <li>• Alteraciones conductuales (impulsividad, exhibicionismo), trastornos del ánimo (depresión), psicosis</li> <li>• Tremor de reposo o de acción (50% casos jóvenes/adultos)</li> <li>• Hipomimia, rigidez, atetosis, distonías (cervical focal/craneal o generalizadas), disartria, disfagia</li> <li>• Discoordinación motora, ataxia cerebelosa</li> </ul> |
| • Hematológico               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia hemolítica aguda Coombs negativo (en 10-15% casos)</li> </ul>   |
| • Renal                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tubulopatía renal (Síndrome de Fanconi, aminoaciduria, acidosis renal tubular)</li> <li>• Nefrolitiasis, nefrocalcinosis, hipercalciuria</li> <li>• Proteinuria mínima, hematuria microscópica</li> </ul>  |
| • Piel                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperpigmentación (semejante a enfermedad de Addison)</li> </ul>   |
| • Cardiovascular             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmias, miocardiopatía, manifestaciones similares a fiebre reumática</li> </ul>   |
| • Ginecológicas              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amenorrea primaria o secundaria, abortos espontáneos repetidos e inexplicados</li> </ul>   |
| • Esquelético                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporosis, osteoartritis, condrocalcinosis, poliartrosis juveniles, fracturas recurrentes y luxaciones</li> </ul>   |
| • Ocular                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anillos de Kayser-Fleischer, cataratas en girasol</li> </ul>   |
| • Otras                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis, hipoparatiroidismo</li> </ul>  |

La artropatía de la EW corresponde a un fenómeno degenerativo que semeja una osteoartritis prematura y que puede observarse en 20-50% de los pacientes con EW que tengan más de 20 años de edad.

La forma variable de presentación hace que el diagnóstico sea muchas veces muy difícil de plantear.

### **Diagnóstico**

Es importante la sospecha clínica y luego la confirmación diagnóstica mediante exámenes complementarios. En general, frente a todo adolescente o joven con enfermedad hepática de etiología no aclarada y especialmente si se asocia a alguna manifestación neurológica o psiquiátrica, debe plantearse el diagnóstico de EW.

El examen oftalmológico cuidadoso buscando el anillo de Kayser-Fleischer es mandatorio y debe ser realizado por alguien competente y con lámpara ranurada.

Las transaminasas están discreta o moderadamente elevadas, siendo la ALT considerablemente menor que la AST, lo cual refleja el daño mitocondrial de los hepatocitos.

Un diagnóstico confirmatorio bioquímico de EW se plantea con dos de los siguientes hallazgos: (a) Ceruloplasmina plasmática baja ( $< 20$  mg/dl), presente en 85-90% de los pacientes con EW. Falsos negativos se observan en casos de EW que cursan con una infección, embarazo o uso de estrógenos, pues determina una elevación de la ceruloplasmina como proteína de fase aguda. En la EW con ceruloplasmina baja, la cupremia también es baja ( $< 20$   $\mu$ g/dL). Sin embargo, la cupremia puede elevarse como resultado de la liberación de cobre libre por el hígado dañado. [Ceruloplasmina normal: 20-50 mg/dL; cupremia normal: 80-120  $\mu$ g/dL]; (b) Cobre urinario elevado ( $> 100$   $\mu$ g/24 h ó  $> 1,6$   $\mu$ mol/24 h), en 65% de los casos sintomáticos de EW. El cobre urinario aumenta excesivamente ( $> 25$   $\mu$ mol [ $> 1.600$   $\mu$ g]/24 h) tras la administración de penicilamina (500 mg oral c/12 h por 2 veces). Presente en 90% de los casos de EW, y permite diferenciar a estos pacientes de otros con hepatopatías crónicas que pueden presentar ceruloplasmina baja. [Excreción urinaria normal de cobre:  $< 40$   $\mu$ g/24 h]; (c) Cobre hepático elevado ( $> 250$   $\mu$ g/g peso seco en la biopsia hepática). [Cobre hepático normal: 15-55  $\mu$ g/g].

El diagnóstico también se puede confirmar mediante biología molecular (detección de mutaciones típicas de la EW o identidad de haplotipo). Las mutaciones del gen ATP7B pueden ocurrir en cualquiera de sus 21 exones, lo cual hace la identificación de los defectos genéticos particularmente compleja.

El cobre plasmático total (normal: 80-120 mg/dL) corresponde a la suma del cobre transportado por ceruloplasmina (90%) y el cobre plasmático no ligado a la ceruloplasmina (10%). La cantidad de cobre unido a ceruloplasmina (en  $\mu$ g/L) puede estimarse al multiplicar la concentración de ceruloplasmina (en mg/dL) por 3,15. La concentración de "cobre libre plasmático" (no ligado a ceruloplasmina) se ha propuesto como un test diagnóstico en EW. El "cobre libre plasmático" (estimado como: cupremia total en  $\mu$ g/dL-3,15 x ceruloplasmina en mg/dL) normalmente es menor a 10  $\mu$ g/dL. En pacientes con EW el "cobre libre plasmático" es típicamente mayor de 25  $\mu$ g/dL.

La RMN de cerebro puede ser de utilidad al demostrar alteraciones del putamen y ganglios basales sugerentes de depósito de metales.

La biopsia hepática en etapas precoces, muestra grasa micro y macrovesicular y vacuolas de glicógeno en el núcleo de hepatocitos periportales. Puede haber hialina de Mallory, lipofucsina, fibrosis periportal e infiltrados inflamatorios. El cobre en exceso puede ser demostrado por tinción de rodamina, orceína o ácido rubeánico distribuido en el citoplasma de los hepatocitos.

### **Tratamiento**

La EW es una enfermedad progresiva sin tratamiento, dando lugar a cirrosis hepática y/o lesiones neurológicas severas e irreversibles. La terapia va encaminada a dos objetivos: (a) Reducir el depósito acumulado de cobre tisular: mediante el uso de quelantes de cobre como la Penicilamina y la Trientina y (b) Prevenir la acumulación futura de cobre: mediante dieta pobre en cobre (evitar cacao, vísceras, mariscos, setas,

chocolates y brócoli) y mediante inhibidores de la absorción de cobre (sales de Zinc y tetratiomolibdato) (Tabla 7).

El tratamiento farmacológico tiene por finalidad prevenir o revertir el efecto citotóxico del cobre mediante la inhibición de su absorción, estimulación de quelantes endógenos y promoviendo la excreción de cobre por la orina o bilis. La recuperación de las alteraciones neurológicas o hepáticas puede demorar varios meses.

La penicilamina depleta más rápidamente al paciente del exceso de cobre (puede lograr excreciones urinarias de cobre mayores de 2.000 µg/día). Sin embargo, en los pacientes con síntomas de predominio neurológicos, puede empeorar los síntomas, por lo cual su uso debe ser muy cuidadoso. Las dosis se ajustan de acuerdo a la respuesta clínica y bioquímica. La monitorización de la eficacia del tratamiento con penicilamina se realiza mediante evaluación de cobre urinario que debe permanecer en el rango de 200-500 µg/24 h. Después de 1-3 años de terapia con penicilamina y frente a la mejoría clínica es posible reducir la dosis a 750 mg/día que se mantendrá de por vida con o sin sales de Zinc, o cambiar a mantención con Zinc, de menor costo y menos efectos colaterales. El tratamiento debe mantenerse durante el embarazo, debido al riesgo de falla hepática aguda si se suspende. Frente a pacientes asintomáticos se prefieren las sales de Zinc.

El tratamiento sintomático de la distonía y síntomas parkinsonianos incluye el uso de anticolinérgicos, baclofeno, levodopa y agonistas GABA (clonazepam). En algunos casos, se ha reportado el uso de toxina botulínica en distonía severa de extremidades. Las alteraciones psiquiátricas se manejan con neurolépticos y la encefalopatía con restricción parcial de proteínas y lactulosa.

### ***Situaciones especiales***

#### ***a) Falla hepática por EW***

La EW es causa del 6-12% de los pacientes con falla hepática fulminante referidos a TxH. Es más frecuente en mujeres que en hombres (4:1). En pacientes jóvenes con hepatitis fulminante la sospecha clínica de EW permitirá un diagnóstico precoz, para plantear la posibilidad de un TxH oportuno, pues su pronóstico global sin TxH es en general muy pobre (< 5% sobrevida espontánea). Habitualmente las transaminasas están elevadas en forma moderada y predomina la AST sobre la ALT como expresión de daño mitocondrial. La fosfatasa alcalina está normal o disminuida y la relación de fosfatasa alcalina/bilirrubina total tiene valor pronóstico en casos de hepatitis fulminante, asociándose a mal pronóstico cuando la relación es menor de 2, especialmente en adultos jóvenes. Generalmente hay anemia e ictericia importante. La ceruloplasmina puede estar elevada (como proteína de fase aguda) o disminuida por alteración de la síntesis proteica hepática o hemodilución. La cupremia puede estar elevada por necrosis hepática y la biopsia hepática es de riesgo por la coagulopatía, por ende, el elemento diagnóstico más importante es la cupruria de 24 h que debe preceder a la cupruria post-Penicilamina.

El “puntaje pronóstico de EW agudo del Kings College” (Nazer H. Gut, 1986), modificado por Dhawan (Dhawan A, Liver Transplantation 2005) que considera las variables bilirrubina, AST, INR, recuento de blancos y albúmina, ha sido de utilidad en el manejo de la hepatitis fulminante por EW. Este puntaje asigna entre 1 y

Tabla 7. Tratamiento médico de la enfermedad de Wilson (EW)

| Agentes                       | Tipo  | Mecanismo   | Indicación. Ventajas/desventajas   | Efectos colaterales   | Dosis  |
|-------------------------------|---|---|--|---|--|
| Quelantes de cobre            | Penicilamina                                | Aumenta eliminación urinaria de cobre<br>Buena absorción intestinal<br>Excreción urinaria (80%) | Muy efectivo en disminuir exceso de cobre<br>De elección en formas hepáticas de EW<br>Cautela en formas neurológicas de EW | Frecuentes (30% casos): deterioro neurológico (20-30%), riesgo fetal, rash cutáneo, fiebre, eosinofilia, aftas, linfadenopatías, proteinuria, citopenias, artralgias, miastenia, poliartritis | Niños: 20 mg/kg/día oral (máximo 1 g/día) administrado en 2-3 dosis, alejado de comidas<br>Adultos: 750-2.000 mg/día, administrados en 2-4 dosis, 1-2 h antes de comidas<br>Administrar junto con piridoxina 25 mg/día |
|                               | Trientina                                   | Aumenta la eliminación urinaria de cobre y disminuye su absorción intestinal                    | Efectivo<br>Pocos efectos colaterales y bien tolerada<br>Alto costo<br>En muchos países no disponible                      | Pocos efectos colaterales: Nefritis lúpica, anemia sideroblástica, deterioro neurológico ocasional, teratogénico, dispepsia, mialgias   | Niños: 20 mg /kg/día (máximo 1,5 g/día) en 2-3 dosis, alejado de comidas<br>Adultos: 750-1,5 g/día, en 2-3 dosis, alejado de alimentos   |
| Disminuyen absorción de cobre | Sales de zinc (acetato, sulfato, gluconato) | Inducción de metalotioneína en enterocitos, inhibiendo la absorción intestinal de cobre         | Bien tolerada<br>Segura en terapia de mantención a largo plazo o coadyuvante en etapa inicial junto a quelantes            | Sin efectos colaterales relevantes, salvo ocasionalmente: dispepsia, sabor desagradable, alteración de pruebas hepáticas, cefalea y elevación de lipasa<br>Respuesta es lenta                 | Niños: < 50 kilos: 75 mg/día de zinc elemental en 3 dosis diarias, 30 minutos precomidas<br>Adultos: 150 mg/día de zinc elemental en 3 dosis diarias, 30 minutos precomidas  |
|                               | Tetramiomolibdato                           | Formación de complejos con cobre y proteínas y además, inhibe la absorción de cobre intestinal  | Rápida respuesta<br>Bien tolerado<br>No hay experiencia a largo plazo<br>No disponible en muchos países                    | Efectos colaterales poco frecuentes: depresión medular, hepatotoxicidad, disfunción neurológica   | 20 mg x 6 veces al día (3 veces con las comidas y 3 veces en ayunas), por 8 semanas y luego zinc   |

4 puntos a cada variable [bilirrubina: entre 5,8-8,7 mg/dl (1 punto), 8,8-11,6 mg/dl (2 puntos), 11,7-17,5 mg/dl (3 puntos), > 17,5 mg/dl (4 puntos); AST entre 101-150 UI/L (1 punto), 150-300 UI/L (2 puntos) y 301-400 UI/L (3 puntos) y > 401 UI/L (4 puntos); Protrombina/INR 1,3-1,6 (1 punto), 1,7-1,9 (2 puntos), 2-2,4 (3 puntos) y > 2,5 (4 puntos); recuento blancos 6.800-8.300/ml (1 punto), 8.400-10.300/ml (2 puntos), 10.400-15.300/ml (3 puntos), > 15.400 /ml (4 puntos); Albúmina de 3,4-4,4 mg/dl (1 punto), 2,5-3,3 (2 puntos), 2,1-2,4 (3 puntos), < 2 mg/dl (4 puntos). Un puntaje mayor o igual a 11 puntos se asociaba a muerte con un valor predictivo positivo de 92% (Sensibilidad de 93% y especificidad de 98%), por lo que en estos casos se debe indicar de inmediato el trasplante. En el caso de niños, todos los con un puntaje > 11 fallecieron sin trasplante.

El manejo inicial en estos pacientes es de soporte, uso de quelantes (D-Penicilamina y Zinc), N-acetilcisteína (que mantiene niveles de glutatión y es quelante de cobre), identificación de aquellos casos graves y eventualmente ultrafiltración en espera de la posibilidad de un TxH.

### *b) Trasplante hepático*

La corrección del defecto metabólico en la EW sólo es posible mediante el TxH, tratamiento de elección en pacientes con hepatitis fulminante por EW y en aquellos con insuficiencia hepática avanzada refractaria a tratamientos farmacológicos. En pacientes con disfunción neurológica o psiquiátrica severa el TxH es polémico, pues sólo en algunos casos se ha observado una cierta mejoría clínica.

### *c) Detección de pacientes asintomáticos*

Debe estudiarse a todo familiar de primer grado del caso índice con EW demostrada, especialmente a menores de 40 años (padres, hermanos e hijos). Se realiza estudio inicial con ceruloplasmina plasmática, evaluación por oftalmólogo en búsqueda de anillos de Kayser-Fleischer y cupruria de 24 h. Desafortunadamente alrededor de 15-20% de los portadores heterocigotos pueden tener ceruloplasmina baja, y por ello si la ceruloplasmina es menor de 20 mg/dL, deberá realizarse probablemente biopsia hepática o estudio genético para diferenciar homocigotos (que requieren tratamiento a mencionado) de los heterocigotos (que no requieren tratamiento).

## **Referencias**

1. Quist R, Baker A, Dhanwan A, Bass N. Metabolic diseases of the liver. In O'Grady J, Lake J, Howdle P. Eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. London: Mosby 1ª Ed. 2000: págs 1-14.
2. Nelson D, Teckman J, DiBisceglie A, Brenner D. Diagnosis and management of patients with 1-antitrypsin (A1AT) deficiency. *Clin Gastro Hepatol* 2012; 10: 575-80.
3. Balwani M, Desnick R. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood* 2012; 120: 4496-504.
4. Fleming R, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 348-59.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53: 3-22.

6. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2010; 139: 393-408.
7. Bacon B, Adams P, Kowdley K, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 328-43.
8. Wohlk N, Zapata R, Acuña M, et al. HFE gene mutations in Chile. *Ann Intern Med* 2003; 139: 708-9.
9. Roberts E, Schilsky M. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-111.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatology* 2012; 56: 671-85.



---

# FALLA HEPÁTICA AGUDA

---

*Drs. Blanca Norero Muñoz y Alejandro Soza Ried*

## Definición

La falla hepática aguda (FHA) se caracteriza por coagulación alterada ( $\text{INR} \geq 1,5$ ) asociada a encefalopatía de cualquier grado en un paciente sin diagnóstico previo de cirrosis y con una enfermedad de menos de 26 semanas de duración. Se incluyen en esta definición pacientes con hepatopatías crónicas, cuando el diagnóstico tenga menos de 26 semanas de duración (por ej.: enfermedad de Wilson, reactivación de hepatitis B en un portador o superinfección por agente Delta).

La FHA suele afectar a individuos jóvenes y aunque tiene una baja prevalencia conlleva una alta morbimortalidad. En Reino Unido las cifras muestran 1 a 8 casos x millón de habitantes. Sin trasplante, la mortalidad es cercana al 85% (cifra en disminución por los avances en medicina intensiva y el aumento de etiologías con mejor pronóstico, como el acetaminofeno). Actualmente, incluyendo aquellos con y sin trasplante, la supervivencia a un año se acerca al 65%. Hasta hoy el trasplante sigue siendo el único tratamiento definitivo para estos pacientes.

## Etiologías

Dentro del diagnóstico de FHA existen distintas etiologías con diversas presentaciones y pronósticos. Una de las clasificaciones más utilizadas se expone en la Tabla 1, aunque popular, no tiene valor pronóstico distinto al propio de la etiología. Por esto, una vez establecido el diagnóstico de FHA es importante intentar reconocer precozmente la causa para establecer pronóstico y eventuales terapias específicas. Las principales etiologías se resumen en la Tabla 2.

### *Hepatitis virales*

La hepatitis viral aguda es una causa frecuente de FHA. La hepatitis por virus A se presenta como FHA sólo en 0,35% de los casos. Sin embargo, dada la elevada incidencia de esta infección en países en desarrollo, esta etiología es una de las predominantes en ellos, incluyendo Chile. La hepatitis E (sin casos reportados en Chile) también es causa de FHA, y se describe un curso más agresivo en embarazadas. Para la FHA por virus A/E no existe tratamiento específico.

En el caso de la hepatitis aguda por hepatitis B que cursa con FHA, se acepta actualmente el uso de antivirales (lamivudina, entecavir o tenofovir).

La infección aguda por el virus de la hepatitis C ha sido descrita como causa de hepatitis fulminante, pero este tipo de presentación es excepcional.

El virus *Herpes* rara vez causa FHA. Los pacientes en mayor riesgo son los inmunosuprimidos y las embarazadas en tercer trimestre. Sólo el 50% presentan lesiones cutáneas y muchas veces no desarrollan ictericia. El tratamiento es aciclovir iv (15-30 mg/kg/día por 7 días).

**Tabla 1. Características de la falla hepática aguda según presentación**

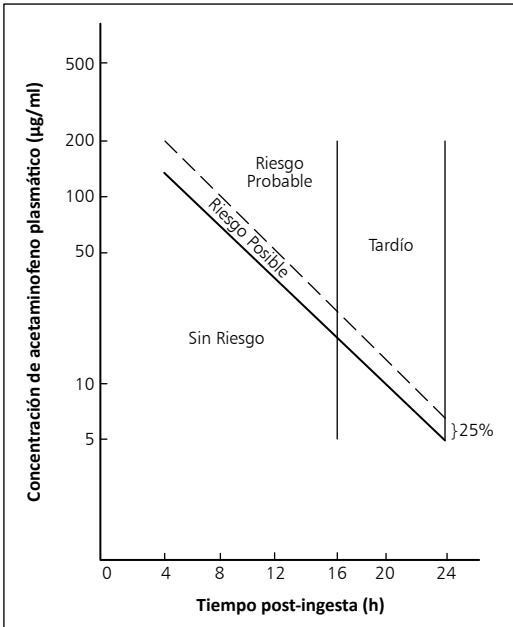
|   | Hiperaguda    | Aguda      | Subaguda         |
|---|---------------|------------|------------------|
| Pronóstico                              | Moderado      | Malo       | Malo             |
| Encefalopatía                           | Sí            | Sí         | Sí               |
| Tiempo ictericia-encefalopatía (semana) | ≤ 1           | > 1 y ≤ 4  | > 4 y ≤ 12       |
| Edema cerebral                          | Frecuente     | Frecuente  | Infrecuente      |
| Tiempo de protrombina                   | Prolongado    | Prolongado | Menos prolongado |
| Bilirrubina                             | Menos elevada | Elevada    | Elevada          |

**Tabla 2. Causas de falla hepática aguda (lista parcial)**

|   |
|---|
| <p><b>Hepatitis viral</b><br/>                     Virus de Hepatitis A, B, C, D, E, <i>Herpes simplex</i>, Epstein-Barr, Citomegalovirus, <i>Herpesvirus 6</i>, Influenza tipo B, Virus de fiebres hemorrágicas (Lassa, Ebola, Marburg)</p>  |
| <p><b>Drogas</b><br/>                     Paracetamol (accidental o intento suicida), Antibióticos (isoniazida, nitrofurantoína, tetraciclina, ciprofloxacino, eritromicina, amoxicilina-ácido clavulánico), Ácido valproico, Lovastatina, Fenitoína, Tricíclicos, Halotano, Oro, Flutamida, Antabuz, Ciclofosfamida, <i>Extasis</i>, Loratadina, Propiltiouracilo, Diclofenaco, Amiodarona, etc.</p> |
| <p><b>Toxinas</b><br/> <i>Amanita phalloides</i>, Solventes orgánicos, Hierbas medicinales (ginseng, valeriana, etc.), Toxinas bacterianas (<i>Bacillus cereus</i>, cianobacterias)</p>   |
| <p><b>Misceláneas</b><br/>                     Hígado graso agudo del embarazo, síndrome HELLP, Hepatitis autoinmune, Budd-Chiari, Trombosis portal, Insuficiencia cardíaca derecha, Isquemia, Leucemia, Linfoma, Metástasis, Malaria, Tuberculosis, síndrome de Reye, Enfermedad de Wilson</p>   |
| <p><b>Indeterminadas o criptogénicas</b></p>  |

### Drogas

Es la segunda etiología más frecuente de FHA. La sobredosis de acetaminofeno, la mayoría de las veces con fines suicidas, es la causa más frecuente de FHA en el Reino Unido y está aumentando en otros países, incluyendo Chile. La toxicidad hepática es dosis dependiente y aumenta en presencia de consumo de alcohol, ayuno y drogas concomitantes que estimulan el sistema del citocromo P450. La dosis de riesgo es 7,5 g en adultos y 150 mg/kg en niños. Para determinar la probabilidad de toxicidad por acetaminofeno se utiliza el nomograma de Rumack-Matthew, que considera el nivel plasmático y el tiempo desde la ingestión (Figura 1). El antídoto es la N-acetilcisteína (NAC) (el modo de empleo se detalla más adelante). En enfermos que presentan FHA y se sospecha esta etiología (niveles altos de aminotransferasas con bilirrubina baja y sin hipotensión), el inicio de tratamiento con NAC es mandatorio (sin esperar niveles plasmáticos).



**Figura 1.** Nomograma de Rumack-Matthew para determinar el riesgo de daño hepático después de una sobredosis de paracetamol.

El empleo de drogas eufemísticamente llamadas “recreativas” es una causa emergente de FHA. Entre ellas se cuenta un derivado anfetamínico de producción clandestina llamado “éxtasis”.

### **Hongos**

El consumo de hongos silvestres del tipo *Amanita* también produce FHA. Existen casos reportados en diversos países, incluyendo Chile. La toxicidad hepática es secundaria a la acción de amatoxinas que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas en el hígado, a través de la inactivación irreversible de la RNA topoisomerasa II. La presentación es característica, con aparición de síntomas gastrointestinales (diarrea acuosa y dolor abdominal), 24 horas después de la ingestión de los hongos. Luego de 4 a 8 días en que el paciente está asintomático, se hacen evidentes los síntomas de insuficiencia hepática. La educación de la población, desaconsejando el consumo de hongos silvestres, es esencial para prevenir esta forma de FHA. Existen dos antídotos: la penicilina G y la silimarina. Tradicionalmente la FHA por hongos es de mal pronóstico y el único tratamiento efectivo suele ser el trasplante hepático (TH). Hoy gracias a las mejoras en el tratamiento y manejo de soporte se han reportado casos de recuperación sin trasplante.

### **Hepatitis autoinmune (HAI)**

La FHA es la presentación más severa de la HAI. Para su diagnóstico es nece-

sario medir anticuerpos y niveles de inmunoglobulina G. Si la sospecha existe y los anticuerpos son negativos, está recomendado tomar biopsia (generalmente por vía transyugular) para hacer el diagnóstico. En paciente con FHA inicial, sin falla orgánica múltiple (FOM), se puede plantear el tratamiento con prednisona 60 mg/día, aunque no existe evidencia que respalde la utilidad de los esteroides en la FHA. La espera de respuesta a tratamiento no debería retrasar la indicación de trasplante.

**Enfermedad de Wilson**

Se debe sospechar una FHA ante bilirrubina muy elevada (generalmente sobre 20 mg/d) asociado a F alcalinas muy bajas. La relación FA: Bilirrubina total menor de 2 es bastante sensible para hacer el diagnóstico en este escenario. No existe tratamiento específico aparte del manejo de soporte y el TH cuando éste es necesario (ver capítulo de enfermedades metabólicas del hígado).

Otras etiologías menos frecuentes se describen en la Tabla 2 y no se discutirán en detalle en esta revisión. Debe señalarse que en una proporción importante de los casos la etiología permanece indeterminada.

**Evaluación inicial**

Una vez hecho el diagnóstico de FHA, el paciente debe ingresar a la unidad de paciente crítico, para tener evaluación continua del grado de encefalopatía, cuya progresión guía el manejo a seguir. Se debe tener presente que en ocasiones la encefalopatía puede progresar rápidamente (horas) hacia el coma.

Al examen físico se debe buscar la presencia de estigmas de cirrosis, así como también hallazgos que puedan orientar a etiologías específicas, como el anillo de Kayser-Fleisher (evaluación debe ser hecha con lámpara de hendidura), la anemia hemolítica con Coombs negativo en la enfermedad de Wilson y la presencia de un embarazo en etiologías asociadas a esta condición.

El estado de conciencia, debe ser descrito detalladamente y clasificarse dentro de las etapas de encefalopatía hepática (Tabla 3). El examen mental debe hacerse cada 4-6 h. Se debe buscar en forma dirigida los signos clínicos de la hipertensión endocraneana (HEC) (Tabla 4).

**Tabla 3. Etapas de la encefalopatía hepática**

| Grado | Síntomas clínicos   | Asterixis                       | EEG                            | Sobrevida |
|-------|---|---------------------------------|--------------------------------|-----------|
| I     | Bradipsíquico   | Leve                            | Normal                         | 70%       |
| II    | Conducta inapropiada (confusión, euforia) o somnolencia. Mantiene control de esfínteres | Presente, fácil de obtener      | Anormal: lentitud generalizada | 60%       |
| III   | Somnolencia permanente, lenguaje incoherente  | Presente si el paciente coopera | Siempre alterado               | 40%       |
| IV    | Coma  | Ausente                         | Siempre alterado               | 20%       |

La semiología hepática corrientemente revela un hígado pequeño, lo que es frecuente en FHA y no significa cirrosis. La percusión de una matidez hepática muy disminuida puede constituir un signo ominoso. Se encuentra ascitis hasta en 60% de los pacientes.

Se debe tomar una historia completa y detallada del uso de medicamentos.

El estudio inicial debería incluir una evaluación de la magnitud del daño y estar dirigido hacia la búsqueda de etiologías (Tabla 5).

**Tabla 4. Signos clínicos de hipertensión endocraneana**

|   |  |
|---|--|
| 1 | Hipertensión sistólica   |
| 2 | Bradycardia  |
| 3 | Tono muscular aumentado, opistótonos, posturas de descerebración |
| 4 | Anomalías pupilares (respuesta lenta o ausente a la luz)         |
| 5 | Patrones respiratorios de tronco, apnea                          |

**Tabla 5. Estudio inicial en el estudio de FHA**

|  |
|--|
| Protrombina/INR  |
| Pruebas hepáticas  |
| Creatinina/BUN/Electrolitos  |
| Calcio   |
| Magnesio   |
| Fósforo  |
| Glicemia   |
| Gases arteriales   |
| Lactato arterial   |
| Hemograma  |
| Grupo sanguíneo  |
| Serologías virales<br>Anti-VHA IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-VHE IgM*, HSV1 ( <i>Herpes simplex</i> ) IgM, VZV ( <i>Varicela zoster</i> ) |
| Amonio arterial  |
| Anticuerpos<br>Anti-nucleares (ANA), Anti-músculo liso (ASMA), Anti-mitocondriales (AMA) y niveles inmunoglobulinas                        |
| Niveles de acetaminofeno   |
| Determinación de drogas de abuso   |
| Niveles de ceruloplasmina <sup>§</sup>   |
| Doppler de eje portal y venas suprahepáticas   |
| Test embarazo (mujeres)  |

\*Especialmente en embarazadas. <sup>§</sup>En sospecha de enfermedad de Wilson. Puede estar disminuida en 50% de FHA por otras causas y en 15% de FHA por enfermedad de Wilson el valor es normal.

La biopsia hepática, si bien aporta información pronóstica, etiológica y sobre la presencia de daño hepático previo, habitualmente está contraindicada por la coagulopatía. En ciertos casos está recomendada para establecer el diagnóstico: sospecha de HAI con anticuerpos negativos, enfermedad hepática infiltrativa, linfoma y hepatitis por *Herpes*. Generalmente se realiza por vía transyugular dado la alteración de la coagulación.

Las decisiones a considerar en esta etapa incluyen:

- 1) Derivación precoz a un centro donde se disponga de trasplante hepático a todo paciente con FHA.
- 2) Enlistar para trasplante, según los criterios que se detallan más adelante.

El traslado del enfermo siempre implica un riesgo de deterioro, particularmente en enfermos con edema cerebral. Por esto se insiste en la importancia de la precocidad del diagnóstico y de su derivación temprana. Un INR > 1,5 en pacientes sin encefalopatía, debiera alertar al médico para realizar las consultas en un centro terciario. El traslado debe incluir atención a ciertos detalles como presencia de buenas vías venosas y aporte continuo de glucosa iv. Debe considerarse la intubación antes del traslado en pacientes con deterioro neurológico rápido.

## Soporte general

Desde un punto de vista práctico, debe tenerse presente que la FHA toma frecuentemente el curso de una falla multi-orgánica. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, es necesario un estricto monitoreo general que habitualmente sólo es posible conseguir en la Unidad de Cuidados Intensivos. El monitoreo horario de diuresis, una vía venosa central de triple lumen para administración de drogas, el monitoreo de presión venosa central y una línea arterial para obtener muestras de sangre sin punciones repetidas constituyen las medidas básicas en este sentido. Todas las medidas de soporte descritas permiten preservar las funciones vitales hasta que el hígado en falla se regenere o esté disponible un órgano para trasplante.

En circunstancias específicas se emplean antidotos como la NAC en sobredosis de acetaminofeno, la que puede usarse por vía oral o iv. La dosis iv. es 150 mg/kg (en dextrosa 5%) en 15 minutos, luego en infusión continua (12,5 mg/kg/h por 4 h, luego 6,25 mg/kg/h por 16 h). La dosis oral es 140 mg/kg inicial (oral o sonda nasogástrica diluido al 5%), seguido por 70 mg/Kg cada 4 horas por 17 dosis. Existe evidencia que el uso de NAC en pacientes con FHA en fase inicial (encefalopatía grado I y II), sin evidencia de ingesta de acetaminofeno, también podría tener beneficio sobre la sobrevida libre de trasplante, por lo que su uso se ha expandido a la globalidad de los casos de FHA. En Chile, la única preparación disponible comercialmente es el "*Mucolítico®*", en presentación de 150 mg por frasco de 10 mL. Se recomienda no suspender el tratamiento con NAC hasta observar franca mejoría clínica o alcanzar otro desenlace (TH o muerte). El uso de carbón activado tiene utilidad cuando la ingesta lleva menos de 1 hora, pero puede ser beneficioso hasta 3-4 horas post ingesta. En el caso de la ingesta de hongos de tipo *Amanita* el uso precoz de penicilina en

dosis altas y de silimarina como antidotos podría ser beneficioso, aunque ello no está demostrado definitivamente.

## **Complicaciones: monitorización y manejo**

### ***1) Sistema nervioso central***

Una de las complicaciones más graves de FHA es el desarrollo de edema cerebral e HEC, por el riesgo de herniación e hipoperfusión cerebral que implican. El monitoreo clínico (Tabla 4) suele ser tardío para detectar la HEC. El amonion arterial se ha identificado como un buen marcador de HEC en FHA. A concentraciones  $< 75 \mu\text{M}$  el riesgo es muy bajo, valores  $> 100 \mu\text{M}$  al ingreso son un factor de riesgo independiente para EH de alto grado (Tabla 3) y valores  $> 200 \mu\text{M}$  predicen HEC. El uso de lactulosa puede indicarse en EH grado I-II, pero no hay evidencia que mejore la mortalidad ni la severidad de la EH.

#### ***a) Medidas generales***

Se debe mantener al paciente con una elevación de la cabeza de  $30^\circ$  para favorecer el drenaje venoso cerebral. Se recomienda manejar la agitación (el agente de elección es el propofol) y tratar el dolor con opiáceos (siendo el fentanyl el medicamento recomendado en esta situación). Se debe recordar que muchos anti-eméticos tienen acción sedante a nivel del SNC. Se debe evitar al máximo la estimulación innecesaria, como aspiración de secreciones. El control de la fiebre es beneficioso.

#### ***b) Monitoreo de la PIC***

El monitoreo de presión intra-craneana (PIC) es una herramienta para el diagnóstico precoz y tratamiento de la HEC en pacientes con EH grave en espera de TH. Generalmente está indicada en pacientes con encefalopatía grado III y IV. Exámenes no invasivos como la tomografía axial computada de cerebro no tienen la sensibilidad suficiente para detectar edema, incluso en pacientes con PIC muy elevadas. Otros métodos (ecografía doppler transcraneal, S-100 beta sérica, enolasa neuronal específica, espectrofotometría) se encuentran en revisión, pero no han sido avalados como métodos confiables para estimar la PIC. Por ello el monitoreo directo de la PIC es lo indicado, particularmente en los enfermos en ventilación mecánica o que cumplen criterios para TH. Se debe optimizar la coagulación al máximo antes de su instalación (con uso de vitamina K, plasma, crioprecipitados, plaquetas o factor VII recombinante).

El objetivo del monitoreo es asegurar una PIC menor de 20 mmHg y una presión de perfusión cerebral o PPC (presión arterial media-PIC) entre 60-80 mmHg. Una PPC menor de 40 mmHg durante más de 2 h o una PIC mayor de 40 mmHg en forma sostenida se consideran contraindicaciones para el TH por la alta probabilidad de daño neurológico permanente. En nuestra experiencia la no monitorización de la PIC puede llevar a situaciones desastrosas, como daño neurológico irrecuperable post TH.

El monitoreo de la PIC no está exenta de riesgo (1% de hemorragia fatal) cuando se instala epidural (que es la ubicación con menos riesgo). Por lo que su uso se reserva a equipos con experiencia.

Respecto al posible beneficio del uso de monitoreo de PIC en el manejo de pacientes con FHA, los estudios a la fecha (no randomizados), demuestran que aporta información para guiar el tratamiento de la HEC, que es un procedimiento que puede ser realizado en forma segura y que eventualmente podría prolongar la sobrevida, pero a la fecha, no hay estudios que hayan evaluado un beneficio en supervivencia en comparación con pacientes manejados sin captor de PIC. Sin embargo, dado que en nuestra realidad local existe escasez de donantes y no es infrecuente que los pacientes con FHA enlistados para TH tengan una espera de varios días, el tener una herramienta que eventualmente prolongue la supervivencia y que permita un manejo mejor guiado de la HEC, es de suma utilidad.

### c) Medidas específicas

- *Manitol*: Actúa como agente osmótico reduciendo el agua intra-cerebral. Su uso ha demostrado, en series antiguas y pequeñas, mejorar la sobrevida en *pacientes con FHA y HEC*. Se usa en bolos en dosis de 0,5-1g/kg (solución al 20%). El efecto no es duradero y no suele ser efectivo cuando la PIC supera los 60 mmHg. Es el tratamiento de primera línea para la HEC. La dosis se repite según necesidad, siempre que se mantenga una osmolaridad sérica < 320 mOsm/L y una diuresis adecuada. En pacientes oligúricos o con insuficiencia renal, sólo debe usarse manitol combinado con hemodiálisis o hemofiltración.
- *Barbitúricos*: Estudios no controlados muestran una reducción de la PIC usando tiopental en pacientes que no han respondido a manitol. Se debe usar cuando hay preservación del flujo cerebral. Su mecanismo de acción no es claro, pero aparentemente su principal efecto es reducir la hiperemia cerebral al disminuir el consumo de oxígeno. Se administra en infusión continua (solución de 500 mg/200 mL) en dosis de 40 mL/h por 20 min; 25 mL/h por 1 h y luego 15 mL/h a mantención, idealmente bajo monitoreo EEG continuo (se titula la dosis con criterios similares a los usados en status epiléptico). A pesar de su efectividad, esta droga puede producir hipotensión pronunciada, por lo que frecuentemente se debe asociar a medidas vasopresoras. Se debe recordar que con uso de barbitúricos no se puede realizar el diagnóstico de muerte cerebral.
- *Hiperventilación*: La hiperventilación disminuye la  $p\text{CO}_2$  y, con esto, el flujo cerebral por vasoconstricción. Esto reduce la PIC durante la fase hiperémica de la FHA, pero en las fases avanzadas, la hiperventilación podría agravar la isquemia cerebral. Por ésto, la ventilación debe guiarse estrictamente por los cambios detectados en el monitoreo de la PIC y consumo de  $\text{O}_2$  cerebral. Puede usarse hiperventilación con  $p\text{CO}_2$  entre 25-35 mm Hg en forma transitoria para reducir alzas bruscas de la PIC, que no responden a otras medidas. Más allá de esta situación aguda su uso no se recomienda de rutina. La presencia de una EH grado III ó IV implica la pérdida del control de la vía aérea y es indicación de intubación y ventilación mecánica.
- *Cloruro de sodio hipertónico*: En pacientes con FHA y encefalopatía severa existe evidencia que la inducción de hipernatremia con solución hipertónica a valores de 145-155 mEq/l, en comparación con manejo en normonatremia, tendría menor incidencia de HEC. Aunque no habría beneficio en sobrevida. Hasta ahora no

existe mayor evidencia, por lo que la recomendación es manejo de sodio entre 145-155 en pacientes en alto riesgo de HEC (amonio elevado, encefalopatía de alto grado, falla renal).

- *Fenitoína*: Las convulsiones generan hipoxia cerebral y elevan la PIC. Su uso para el manejo rápido de convulsiones podría disminuir el edema cerebral. No está recomendada en estado convulsivo. No existe evidencia para su uso profiláctico.
- *Hipotermia*: La inducción de hipotermia (33-34 °C) tiene beneficios en modelos animales. En FHA la evidencia está limitada a reportes de casos y escasos estudios aleatorizados. A pesar de lo cual parece ser una estrategia a considerar en casos de HEC refractaria a terapia médica. Su principal utilidad sería como terapia puente para el TH y como herramienta para controlar la HEC durante la cirugía de trasplante. Potenciales efectos adversos incluyen: mayor riesgo de infecciones, alteración coagulación, arritmias, posible disminución de la regeneración hepática.

## 2) Infección

La sepsis complica hasta el 80% de los casos de FHA y causa la muerte en el 11%. La inmunidad de los pacientes con FHA está comprometida directamente y como consecuencia de los procedimientos invasivos y accesos vasculares. Los signos clásicos de infección (fiebre y leucocitosis) están ausentes hasta en 30% de los pacientes infectados, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico y tratamiento.

La detección y tratamiento precoz de la sepsis es crítico para mejorar el pronóstico. En general, el tratamiento debe guiarse por el resultado de los cultivos, que deben realizarse ante cualquier sospecha clínica. Algunos centros realizan hemocultivos seriados cada 12 horas.

Los microorganismos que predominan son las cocáceas gram positivas, representando el 70%, siendo el *Staphylococcus aureus* el más frecuente (36%). Le siguen los bacilos los gram negativos, especialmente *Escherichia coli*. La infección por hongos habitualmente es más tardía y se detecta en aproximadamente un tercio de los enfermos. Lo más frecuente es la infección por *Candida*. Se debe sospechar si hay deterioro del estado de conciencia, leucocitosis persistente mayor de 20.000/ $\mu$ L o fiebre mantenida luego de una respuesta inicial positiva a antibióticos de amplio espectro.

Las estrategias de manejo de infecciones son variadas y no hay consenso unánime en su uso. El uso de descontaminación enteral selectiva con combinaciones de antimicrobianos (Norfloxacin 400 mg/d vo asociado a Nistatina 1.000.000 U c/6 h vo) no ha demostrado tener un beneficio adicional en aquellos pacientes en que se usa antibióticos de amplio espectro iv. en forma profiláctica inicial. Si bien el desarrollo de gérmenes resistentes es un riesgo real, la tendencia actual de muchos centros es el uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro, dado que el porcentaje de enfermos aptos para trasplantes sube de 25 a 62% con su uso. Una conducta común en nuestro medio es el uso de una cefalosporina de 3ª generación inicialmente, agregando Vancomicina según los cultivos y situación clínica.

## 3) Coagulopatía

Los trastornos de la coagulación son casi universales en la FHA y predisponen a sangrado por sitios de punción y gastrointestinal. El trastorno se refleja en la pro-

longación del tiempo de protrombina (por disminución de la producción de factor I, II, V, VII, IX y X).

El manejo incluye la administración de vitamina K para excluir su déficit. La corrección del tiempo de protrombina con plasma está indicado sólo si hay sangrado activo o antes de un procedimiento invasivo. Su uso profiláctico no mejora la evolución. El uso de factor VII recombinante (en dosis de 40 µg/kg) parece especialmente útil en el manejo de estos pacientes, específicamente antes de procedimientos invasivos (instalación de captor de PIC, catéteres arteriales o venosos centrales, etc.). Se debe repetir el INR 15 minutos después de su administración y repetir la dosis hasta obtener un INR cercano a 1,5. El efecto del factor VII dura aproximadamente 2 horas. Dosis repetidas se han asociado a mayor incidencia de eventos trombóticos.

La trombocitopenia bajo 50.000 plaquetas/µL requiere transfusión sólo si hay sangrado activo. Recuentos bajo 15-20.000/plaquetas/µL habitualmente se manejan con transfusión profiláctica. La incidencia de hemorragia digestiva ha disminuido considerablemente con el uso de inhibidores H<sub>2</sub> y omeprazol.

#### 4) *Falla renal*

La insuficiencia renal oligúrica se presenta en 30% de los pacientes con encefalopatía grado IV (70% si es por paracetamol). Se asocia frecuentemente a infección por hongos y es de mal pronóstico. Los niveles de creatinina y la diuresis horaria son mejores indicadores, porque la síntesis de urea y nitrógeno ureico están disminuidos.

En las etapas precoces predominan los factores pre-renales, particularmente la hipovolemia, compromete la perfusión tisular fundamentalmente de intestino y riñón. La resucitación debería ser con cristaloides y glucosa para evitar la hipoglicemia. El objetivo es mantener PAM  $\geq$  75 mmHg y PPC de 60-80 mmHg. En una etapa posterior la falla renal responde a alteraciones hemodinámicas (similares al síndrome hepatorenal en cirróticos) y a necrosis tubular aguda. Cuando existe indicación (creatinina mayor de 4,5 mg/dL, hipervolemia, acidosis, hiperkalemia y necesidad de usar manitol), la diálisis continua ha mostrado mayor estabilidad de parámetros intracraneanos y cardiovasculares.

#### 5) *Manifestaciones cardiovasculares y respiratorias*

El perfil hemodinámico de la FHA es similar al observado en el SIRS (Systemic inflammatory response syndrome), con hipotensión por baja resistencia periférica y aumento del gasto cardíaco. Hay disminución de la extracción y consumo de O<sub>2</sub>, a pesar de existir un aumento del transporte, por lo que se produce un estado de hipoxia tisular y metabolismo anaerobio.

El manejo consiste en el uso de volumen en forma de cristaloides como primera medida, seguido de drogas vapersoras, siendo las de elección la adrenalina y noradrenalina. En casos refractarios a noradrenalina, usar vasopresina o terlipresina, pero con especial precaución en pacientes con HEC.

La hipoxemia es frecuente y de etiología multifactorial. Entre sus causas se encuentra aspiración de contenido gástrico, neumonía, edema pulmonar, hemorragia intra-pulmonar y atelectasias. El desarrollo de *distress* respiratorio del adulto habitualmente es un evento terminal.

### 6) *Cambios metabólicos*

La hipoglicemia es frecuente como consecuencia de depleción de glicógeno hepático y gluconeogénesis disminuida. Debe monitorizarse la glicemia al menos cada 12 h, corrigiendo valores menores a 100 mg/dL con glucosa iv. Habitualmente se requiere un aporte continuo de glucosa al 10%. Se debe administrar tiamina en forma rutinaria durante 3 días para evitar déficit agudo de esta vitamina al aportar infusiones de carbohidratos.

Otros trastornos metabólicos son: alcalosis respiratoria de origen central, acidosis metabólica (frecuente en FHA por paracetamol), hipofosfemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia.

La hipofosfemia es frecuente en intoxicación por paracetamol, y cuando es menor de 0,9 mg/dL, puede reducir la oxigenación tisular, empeorar la encefalopatía y causar trastornos músculo-esqueléticos. Al momento de corregir la hipofosfemia debe considerarse que si se agrega insuficiencia renal, los niveles pueden subir en forma rápida.

La hipokalemia es frecuente en las etapas iniciales y puede requerir corrección agresiva. Al igual que la hiperfosfemia, debe considerarse la función renal al momento de su corrección.

### 7) *Nutrición y sistema gastrointestinal*

El catabolismo puede aumentar al cuádruple de lo normal. Se recomienda un aporte estándar de 40-60 g de aminoácidos inicialmente, aporte que puede aumentarse cada 3 días si la condición neurológica está estable. El objetivo del apoyo nutricional es aportar las calorías y proteínas necesarias para la regeneración de los hepatocitos. No hay datos suficientes actualmente para recomendar el uso de aminoácidos de cadena ramificada.

## **Trasplante hepático y terapias de sustitución**

El TH hepático es la única terapia que ha cambiado en forma categórica el pronóstico de la FHA. La sobrevida de estos pacientes es algo menor a la obtenida en el TH electivo y en general presenta una mayor tasa de complicaciones. Sin embargo, en la actualidad, en la mayoría de los centros extranjeros es mayor del 70% a 2 años, cifra claramente superior a la sobrevida promedio obtenida con un manejo médico intensivo. La experiencia en nuestro medio es inicial, fundamentalmente porque la indicación de TH en FHA requiere de un sistema de donación muy desarrollado que permita satisfacer la necesidad de órganos en plazos breves.

El momento de indicar un TH en pacientes FHA es difícil de precisar. Los criterios a utilizar deben permitir identificar a aquellos pacientes que sin trasplante no lograrán sobrevivir. En revisión reciente (más de 2.000 casos), las variables que resultaron independientemente asociadas a muerte en FHA fueron: EH avanzada y la etiología (peor pronóstico las de causa indeterminada, HAI, Wilson, isquémica y por hongos). La mayoría de los centros en el mundo han adoptado los criterios del King's College de Londres (Tabla 6), que se dedujeron del análisis retrospectivo de más de 500 casos de FHA. Si bien existen otros modelos (MELD, Clichy, entre otros), hasta

**Tabla 6. Factores predictivos de mortalidad en la FHA de acuerdo a los criterios del King's College Hospital (Londres)**

|  |   |
|--|---|
| <p><b>FHA no asociada a acetaminofeno*</b></p> | <p><b>Criterio mayor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de protrombina &gt; 100 s (INR &gt; 6,5) independiente del grado de encefalopatía</li> </ul> <p><b>Criterios menores</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &lt; 10 ó &gt; 40 años</li> <li>• Etiología hepatitis no-A, no B, reacción a drogas o Enfermedad de Wilson</li> <li>• Duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía &gt; 7 días</li> <li>• Tiempo de protrombina &gt; 50 s (INR ≥ 3,5)</li> <li>• Bilirrubina sérica &gt; 17 mg/dl</li> </ul> |
| <p><b>FHA asociada a acetaminofeno**</b></p>   | <p><b>Criterio mayor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PH &lt; 7,3 (independiente del grado de encefalopatía)</li> </ul> <p><b>Criterios menores</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de protrombina &gt; 100 s (INR &gt; 6,5)</li> <li>• Creatinina sérica &gt; 3,4 mg/dl en pacientes con encefalopatía grado III o IV</li> </ul>   |

\*La presencia de un criterio mayor o de tres criterios menores predice 100% mortalidad. \*\*La presencia de un criterio mayor o de los dos criterios menores predice 100% mortalidad.

hoy no los superan. Sin embargo, no son criterios del todo infalibles, por lo que la decisión de TH no debe ser considerada exclusivamente en ellos, sino en el cuadro clínico completo y evaluado por un equipo con experiencia en trasplante. Además de los criterios de mal pronóstico, se debe destacar que existen contraindicaciones médicas y sociales para el TH como: daño cerebral irreversible, sepsis no controlada, enfermedad cardiovascular grave, enfermedad psiquiátrica no controlada y ausencia de apoyo familiar o social.

En la última década se han desarrollado distintas terapias de sustitución hepática, el más mencionado es el sistema de recirculación absorbente molecular (MARS®), pero existen múltiples sistemas en la literatura (Prometheus®, HepaAssits®, ELAD®, MELs®, BLSS® y el AMC-BAL®). Hasta ahora ninguno ha demostrado beneficios en el tratamiento de FHA. Por lo tanto, no existe evidencia para su uso, fuera de estudios clínicos en FHA.

**Referencias**

1. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. Lancet 2010; 376: 190-201.
2. Ostapowicz G, Fontana R, Schiodt F, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002; 137: 947-54.
3. Lee W, Hynan L, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 2009; 137: 856-64.
4. Bernal W, Hall C, Karvellas C, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for en-

- cephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46: 1844-52.
5. Blei A, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993; 341: 157-8.
  6. Vaquero J, Fontana R, Larson A, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005; 11: 1581-9.
  7. Jalan R, Olde Damink S, Deutz N, Hayes P, Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004; 127: 1338-46.
  8. Castillo L, Pérez C, Ruiz C, et al. Hipotermia intravascular inducida en el manejo de la hipertensión intracraneana en insuficiencia hepática aguda. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2009; 137: 801-6.
  9. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3,300 patients. *J Hepatol* 2013; 59: 74-80.
  10. McPhail M, Wendon J, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in nonparacetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010; 53: 492-9.



# LESIONES HEPÁTICAS BENIGNAS

*Dr. Francisco Fuster Saldías*

En este capítulo abordaremos las lesiones hepáticas benignas más frecuentes en la práctica clínica habitual, nos referiremos al hemangioma, la hiperplasia nodular focal y al adenoma hepático.

Son un grupo heterogéneo de lesiones cuya característica común es aparecer como masas hepáticas, sin datos de malignidad; es decir, sin crecimiento incontrolado, ni capacidad de generar metástasis a distancia.

Habitualmente, son hallazgos casuales en exploraciones abdominales con ultrasonido (US) o tomografía computada (TAC). Infrecuentemente los mayores son detectados durante la palpación abdominal. Ocasionalmente, los de gran tamaño, pueden originar dolor sordo en el hipocondrio derecho o ser causa de anemia hemolítica y/o colestasis bioquímica. Excepcionalmente darán lugar a dolor intenso, ictericia obstructiva, compresión de órganos vecinos (estómago), fiebre o hemoperitoneo.

Habitualmente, el principal problema clínico es asegurar la naturaleza benigna de una lesión ocupante de espacio intrahepático. Ayudan a llegar a esta conclusión varios elementos clínicos como:

- Ser descubiertas de manera fortuita en personas asintomáticas, con examen físico normal y peso estable.
- Sin enfermedad maligna concomitante o preexistente.
- Sin cirrosis ni marcadores (+) de virus hepatitis B ni C.
- Sin alteración de las pruebas bioquímicas hepáticas, anemia, ni signos de respuesta inflamatoria.
- Que sean lesiones pequeñas, (menores de 4 cm), hiperecogénicas, sin halo periférico y homogéneas.

## **Hemangioma hepático (HH)**

Es la lesión sólida más frecuente del hígado, compuesta por múltiples estructuras vasculares formada por una hilera de células endoteliales, sostenida por un fino estroma fibroso. Presenta una prevalencia de 0,5 a 10% de la población adulta, como revelan las series de autopsias, y es cien veces más frecuente que el adenoma. De distribución uniforme en el mundo, sin predilección etaria, pero de mayor prevalencia y tamaño en mujeres.

### ***Clínica***

La mayoría son asintomáticos y permanecen estables a lo largo del tiempo, especialmente los pequeños (< de 4 cm de diámetro).

Aquellos de mayor tamaño y especialmente los mayores de 10 cm (gigante), hasta en 80% pueden causar síntomas, el más frecuente es el dolor sordo en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y anorexia. Muy rara vez se han descrito casos de HH gigantes con fiebre, obstrucción biliar o consumo de factores de coagulación.

Son excepcionales las crisis de dolor abdominal, que pueden ser causadas por trombosis o hemorragia intratumoral, torsión del pedículo o ruptura con hemo-peritoneo, siendo esta última complicación muy rara en forma espontánea, fuera del contexto de punciones, traumatismo o embarazo.

### **Diagnóstico**

El laboratorio en general es normal, sólo en los HH grandes pueden identificarse colestasis por compresión de estructuras vecinas; excepcionalmente hay hemólisis, hipofibrinogenemia o plaquetopenia.

El US en las lesiones pequeñas suele dar una imagen característicamente hiperecogénica, redondeada, bien delimitada, con refuerzo posterior; sin halo periférico, y con distribución homogénea de los ecos. Esta imagen, si bien es típica, no es patognomónica. El TAC dinámico es más específico (> 95%), al mostrar una imagen de contraste periférico precoz, seguido por un contraste centripeto tardío, de aspecto globular, con o sin áreas de contraste encharcado.

La resonancia magnética (RM) reproduce este patrón con una imagen bien definida, levemente hipointensa y de márgenes lobulados en la fase precontraste T1. Tres patrones de contraste han sido descritos para HH, el más frecuente y característico es el antes descrito para el TAC, siendo la RM de mayor utilidad en el diagnóstico de lesiones pequeñas, especialmente en el contexto de hígado graso, en el paciente cirrótico y/o para descartar metástasis.

La cintigrafía con glóbulos rojos marcados y la arteriografía dan también imágenes típicas, pero en la actualidad rara vez se utilizan, cuando el TAC y la RM no son característicos.

La punción biopsia con aguja fina suele ser segura, pero casi siempre innecesaria.

### **Tratamiento**

Habitualmente innecesario, por su curso asintomático y libre de complicaciones. Excepcionalmente, debe plantearse la resección quirúrgica o la embolización transarterial, en aquellos casos con síntomas significativos relacionados con una gran masa, asociación con coagulopatía, colestasis, anemia, por ruptura o cambios en el tamaño.

## **Hiperplasia nodular focal (HNF)**

Es un pseudotumor formado por una cicatriz central, rodeada por nódulos de hepatocitos hiperplásticos y pequeños canalículos biliares. Se considera actualmente el resultado de una respuesta hiperplástica al aumento del flujo sanguíneo secundario a una malformación vascular.

Es el segundo tumor hepático benigno más frecuente, correspondiendo aproximadamente al 8% de este tipo de lesiones en estudios de autopsia. Es más frecuente en las mujeres (1/8) entre la tercera y quinta década de la vida, habiéndose descrito en todas las edades. El aumento del riesgo entre las mujeres que toman anticonceptivos (ACO) aún está en debate; algunos estudios han reportado el aumento del tamaño ligado a su uso, otros sin embargo, no han encontrado dicho efecto ni tampoco con el embarazo.

### ***Clínica***

La mayoría de los casos (75 a 90%) son asintomáticos, siendo un hallazgo en los estudios de imágenes. Suelen ser únicos (80%), menores de 5 cm y cercanos a la superficie. La palpación de una masa en el hipocondrio derecho, por la paciente o el clínico, suele ser una forma de presentación frecuente, usualmente indolora. Puede existir dolor en esta área, por necrosis o trombosis intratumoral. Esta presentación es más frecuente entre mujeres que usan ACO. La ruptura es muy infrecuente y ocurre casi siempre en este grupo de pacientes. En unos pocos casos de localización peri-hiliar, han sido responsables de hipertensión portal con sus complicaciones secundarias.

### ***Diagnóstico***

El estar compuesta por elementos hepáticos normales, con arquitectura anormal, hace que sus características no sean marcadamente diferentes de las del hígado normal. Esto se pone de manifiesto tanto en el US convencional, como en los estudios de TAC y RM sin contraste. La escara central es su elemento característico, la que se evidencia en los estudios contrastados, con un patrón característico, que es similar tanto para TAC helicoidal con 3 fases, como para la RM con contraste específico de hígado. Inmediatamente post inyección de contraste, la irrigación arterial de la lesión asegura un rápido contraste haciéndola marcadamente hiperintensa, con la cicatriz central hipointensa respecto del hígado normal. En la fase venosa portal y en la de equilibrio, la lesión es isointensa respecto del parénquima hepático circundante; la cicatriz central y los septos fibrosos se hacen hiperintensos. En la fase tardía hígado específica, la HNF se hace levemente hiperintensa, con su cicatriz central estrellada hipointensa.

Este patrón característico se presenta sobre el 75-80% de los casos, en aquellos pacientes con imágenes no características, se pueden utilizar técnicas complementarias no invasivas como son el eco-doppler contrastado con microburbujas o la arteriografía.

La punción biopsia en la actualidad se realiza con baja frecuencia, por la alta positividad de las técnicas no invasivas y su bajo rendimiento para diferenciarla del adenoma, cuando no se utiliza inmunohistoquímica. Por ello, ante la persistencia de dudas, la biopsia quirúrgica es preferida en la mayoría de los centros.

### ***Tratamiento***

La historia natural de la HNF es caracterizada por la ausencia de complicaciones y debe ser manejada de forma conservadora, junto con suspender los ACO. No suelen romperse ni hacerse malignos. Raramente cuando los síntomas son particularmente severos, la resección quirúrgica debe ser evaluada.

### **Adenoma hepatocelular (AH)**

Es un tumor benigno de origen monoclonal, compuesto por hepatocitos ordenados en cordones que ocasionalmente forman bilis; el tumor no tiene tractos portales ni venas hepáticas centro-lobulillares. Es un tumor infrecuente. Su incidencia ha aumentado en los últimos 30 años, después de la introducción de los ACO, describiéndose la mayor parte de ellos entre mujeres usuarias de estos fármacos.

Excepcionalmente se ha descrito en varones, en relación con la administración de esteroides anabolizantes, andrógenos, barbitúricos y clomifeno. Rara vez también, puede ocurrir espontáneamente o asociado a enfermedades metabólicas como diabetes, hemocromatosis o glicogenosis.

Los avances recientes, especialmente en el área de la genética molecular, han permitido establecer que los AH no son una entidad única, sino que forman un heterogéneo grupo de tumores, caracterizados por específicas anomalías genéticas, histopatológicas y de la biología tumoral. Ello ha permitido clasificarlos en 4 diferentes subtipos, de acuerdo a estas diferencias:

1. AH inflamatorios, mutación predominante de interleukina 6 (IL6ST).
2. AH esteatóticos, mutación del factor nuclear hepatocitario 1 alfa (HNF-1 $\alpha$ ).
3. AH mutación en la activación de  $\beta$ 1 catenina ( $\beta$ 1-catenin).
4. AH sin una alteración genética conocida (inclasificables).

Estos diferentes subtipos muestran un variable comportamiento clínico y de los hallazgos de imágenes, con una historia natural distinta, lo que hace que las opciones de tratamiento y vigilancia puedan variar. Las imágenes contrastadas (RM, TAC y US contrastado) juegan un rol muy importante en el diagnóstico, la caracterización de los subtipos, diagnóstico de complicaciones y seguimiento de los AH. Muy recientemente han sido propuestos nuevos esquemas de clasificación genotipo-fenotípica de los AH, así como flujogramas de manejo de pacientes según cada subtipo de ellos, en un intento de mejorar los resultados clínicos. Las comunicaciones iniciales son promisorias a este respecto.

Aunque esta nueva clasificación no ha sido universalmente aceptada, ella ha tenido implicancias diagnósticas y de manejo definitivas, que marcarán el tema a futuro.

### ***Clínica general***

Al momento del diagnóstico, el 25% de los casos es asintomático. El 30 a 40% de los pacientes presentan dolor en hipocondrio derecho, masa palpable, o alteración en pruebas hepáticas. La principal significación clínica del AH es el riesgo de complicación hemorrágica (30 a 50%), o su ruptura y hemoperitoneo secundario (sobre el 10%). Esta última complicación parece no ser infrecuente (hasta 31% de todos los pacientes en series numerosas), y acarrea una mortalidad importante. Suele ocurrir predominantemente entre los tumores grandes ( $\geq$  de 5 cm). La transformación maligna, es más infrecuente concentrándose entre los tumores mayores o iguales a 8 cm.

### ***Clínica específica***

- Los AH más frecuentes son los ***inflamatorios*** con 40 a 55% del total, mayoritariamente en mujeres, suelen ser heterogéneos en las imágenes por la alternancia de zonas de hemorragia con áreas de necrosis, predomina la dilatación sinusoidal, puede existir dolor y suelen ser los que sangran y se rompen más frecuentemente. En 10% pueden progresar a un hepatocarcinoma. Pueden tener alteraciones de laboratorio como anemia crónica, elevación de Proteína C reactiva, alteración de transaminasas, fosfatasas alcalinas y GGT.
- El segundo más frecuente (30 a 40%) es el ***esteatótico***, o AH con la mutación del

factor nuclear 1  $\alpha$  del hepatocito (HNF1 $\alpha$ ); el producto final de esta mutación es una proteína HNF-1 $\alpha$  no funcionante lo que promueve la lipogénesis y la proliferación hepatocelular. Es exclusivamente de las mujeres, en 90% existe historia de uso de ACO, son múltiples en 50% de los casos. Casi siempre asintomáticos, hallazgo inesperado en un estudio de imágenes efectuado por otro motivo. Son homogéneos en las imágenes por su difusa esteatosis, los AH pequeños ( $\leq 5$  cm) casi nunca se complican con hemorragia y/o ruptura y prácticamente no se malignizan.

- El tercero en frecuencia es el  **$\beta$  catenin** activado ( $\beta$ 1-catenin) o AH con la mutación de la  $\beta$  catenina (10 a 15%), más frecuente en hombres, se asocia a uso de hormonas masculinas, enfermedad por depósito de glicógeno y adenomatosis familiar. Tienen alto riesgo de progresión a hepatocarcinoma, especialmente en usuarios de esteroides anabólicos. La ruptura es infrecuente.
- El cuarto son los AH **no clasificables**, (10%), un grupo heterogéneo, sin características específicas a la fecha.

### **Diagnóstico y Tratamiento**

Se han generado flujogramas de manejo de acuerdo con el subtipo, su tamaño y la presencia de síntomas.

El hallazgo incidental es una de las formas más frecuentes de presentación de los AH. Para este grupo de pacientes se sugiere la subclasificación con una técnica de imagen contrastada, en dos grupos, a) AH con **esteatosis difusa**, b) AH **heterogéneo** sin esteatosis en él. La RM es preferible sobre el TAC para identificar la grasa intracelular y por ello para caracterizar los AH.

En pacientes con lesiones homogéneas, especialmente si son esteatóticas, se debe hacer una evaluación clínica cuidadosa buscando causales como consumo de ACO, esteroides o barbitúricos. Si alguno de estos factores es identificado, se deberá suspender y se sugiere repetir la RM en 4 a 6 meses. Los AH estables o que reducen su tamaño, pueden ser seguidos periódicamente con imágenes solamente. Los AH que crecen deben ser estudiados, y en nuestro medio, se recomienda la derivación a un centro con experiencia en este tipo de pacientes. De igual modo, se recomienda derivar los casos con AH heterogéneos, ya que deberán ser estudiados con biopsia para búsqueda de mutaciones en la  $\beta$ -catenin, y de ellos, deberán tratarse con cirugía los mayores de 5 cm, en hombres y en pacientes con enfermedad por depósito de glicógeno. Actualmente también se están empleando la Radiofrecuencia y la Embolización trans-arterial para tratar estas lesiones.

El manejo de los pacientes con AH sintomáticos, dependerá de la duración y tipo de ellos, siendo nuevamente aconsejable la derivación de estos casos a centros experimentados.

En resumen, los AH corresponden a un grupo amplio de lesiones con características genéticas, histopatológicas, imagenológicas y clínicas distintas. La actual clasificación identifica 3 distintos subtipos, los AH con mutación de la  $\beta$ -catenin frecuentemente presentan malignización, los AH inflamatorios comúnmente sangran y pueden romperse y los AH esteatóticos típicamente tienden a ser estables con un pronóstico favorable.

## En resumen

Siempre es una buena práctica clínica efectuar pruebas hepáticas y un hemograma ante un paciente con una imagen focal del hígado, y ante la menor duda repetir imágenes en 3 a 4 meses más.

En general, en pacientes asintomáticos con examen físico y laboratorio normal, ante imágenes típicas de quistes hepáticos simples, hemangioma y esteatosis focal, menores de 4 cm, no es necesario una mayor caracterización de las lesiones focales hepáticas. Todos los demás casos detectados por el US o TAC convencional, deben ser estudiados con una técnica de imagen contrastada, idealmente una RM con contraste hígado específico. También se deben estudiar los pacientes con una neoplasia conocida o si hay sospechas de ella, así como en cirróticos o con marcadores positivos de virus hepatitis B o C; todas las imágenes sólidas detectadas deben ser estudiadas con una imagen complementaria, en nuestro medio, debe ser una RM idealmente o una TAC con contraste.

## Referencias

1. Katabathina V, Menias C, Shanbhogue A, et al Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics* 2011; 31: 1529-43.
2. Shanbhogue A, Prasad S, Takahashi N, Vikram R, Sahani D. Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular tumors: implications for imaging and management. *Radiology* 2011; 258: 673-93.
3. Sherman M. Masses in the liver. En *Hepatology, diagnosis and clinical management*. Heathcote J. Ed. Willey Blackwell. 2012. págs 93-9.
4. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, et al. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 228-36.
5. Heiken J. Distinguishing benign from malignant liver tumours. *Cancer Imaging* 2007; 7 Sepc No A: S1-S14.
6. Nahm C, Nq K, Lockie P, Samra J, Hugh T. Focal nodular hyperplasia-a review of myths and truths. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2275-83.
7. Erdogan D, Busch O, van Delden O, et al. Management of liver hemangiomas according to size and symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1953-8.
8. Perrakis A, Demir R, Müller V, et al. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surg* 2012; 204: 689-96.

# — TUMORES PRIMARIOS MALIGNOS DE HÍGADO —

*Drs. Jorge Contreras Basulto y Edgar Sanhueza Bravo*

Se tratarán en este capítulo, los tumores sólidos primarios malignos del hígado más frecuentes y brevemente las metástasis hepáticas.

## **Hepatocarcinoma**

### ***Introducción***

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma (o también llamado Hepatoma), es el tumor maligno que más frecuentemente afecta al hígado, representando alrededor del 90% de todos los tumores malignos hepáticos. En Chile y en el mundo, la cirrosis hepática (CH), es el factor predisponente más importante, con una disminución de su mortalidad en la última década, produciendo como consecuencia un aumento en la incidencia de hepatocarcinoma (HCC).

### ***Epidemiología***

El cáncer hepático corresponde a la sexta causa de cáncer y la tercera causa de muerte por tipo de cáncer en el mundo, representando el 7% del total de todos los cánceres.

El HCC representa el 90% de los cánceres hepáticos, teniendo la más alta prevalencia mundial en Asia y África Subsahariana, alcanzando el peak de edad alrededor de los 70 años. Su incidencia viene en aumento y es 2,4 veces más frecuente en hombres que en mujeres. En Europa y Estados Unidos ocurre el mismo fenómeno, siendo responsable la infección masiva de pacientes por hepatitis crónica por virus C, entre las décadas de 1940 a 1980.

El 90% de los HCC se asocian a un factor de riesgo conocido como son la infección crónica por hepatitis B y C, el consumo de alcohol y la exposición a aflatoxina B, que es un contaminante de alimentos producido por ciertos hongos en zonas tropicales y subtropicales. En Asia y África Subsahariana la hepatitis por virus B es el factor más importante, en cambio en los países occidentales es el virus de la hepatitis C.

La CH es el mecanismo a través del cual los factores de riesgo ocasionan aparición de HCC. Todas las causas de cirrosis se han involucrado a su incidencia, pero las más frecuentemente reportadas son las hepatitis virales crónicas y la hemocromatosis genética. Incluso también la esteatohepatitis no alcohólica ha sido involucrada, pero su real impacto con la obesidad y diabetes mellitus no ha sido medido.

Se ha establecido que 1 al 8% de los pacientes con CH van a desarrollar un HCC cada año, por lo que se promueve su tamizaje a través del ultrasonido (ecotomografía) hepático de manera regular (cada 6 meses), especialmente en pacientes con hipertensión portal que tienen várices esofágicas y los con recuento de plaquetas de 100.000 por mm<sup>3</sup> o menor.

En Chile, la CH representa la novena causa de muerte, y dentro de la mortalidad por cáncer, el HCC se ubica en el quinto lugar (2010).

En distintas series se muestra que entre 4 a 5% de los pacientes hospitalizados con CH en Chile, tienen HCC, y que su sobrevida es muy pobre, ya que en la mayoría el diagnóstico fue tardío, fuera de la posibilidad de tratamiento curativo como es el trasplante hepático.

Dentro de las causas de trasplante hepático en Chile, el HCC representa el 12% entre 1993 y 2009. Sin embargo, luego del acuerdo nacional de modificación de criterios para trasplante hepático por MELD y sus excepciones en el año 2011, se espera que esta proporción de pacientes trasplantados por hepatocarcinoma aumente.

### **Diagnóstico**

El objetivo del diagnóstico del HCC es que este se realice en forma precoz, con tumores pequeños, idealmente hasta de 2-3 cm, para que estos pacientes puedan ser candidatos a tratamientos curativos como la resección quirúrgica, la ablación por radiofrecuencia y el trasplante hepático. Lamentablemente menos del 60% de los pacientes se diagnostica en esta fase, en países desarrollados que disponen de tecnología y recursos adecuados.

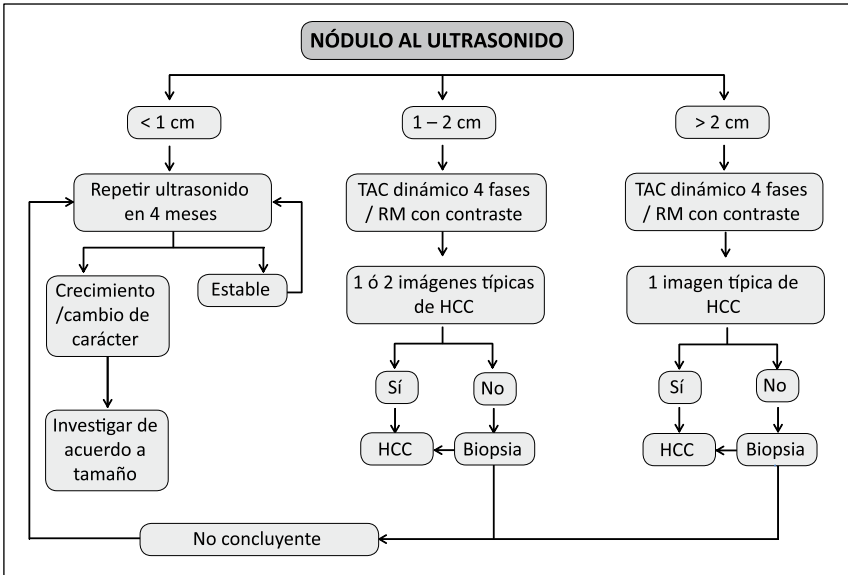
El diagnóstico actual de HCC, basado en las guías de recomendaciones americana (AASLD) y europea (EASL-EORTC), señalan que puede realizarse de forma no invasiva con la demostración de al menos una imagen contrastada en Resonancia Magnética (RM), con gadolinio o Tomografía Computada (TAC) trifásico con contraste. Buscando la presencia de lo que se ha llamado el sello o marca radiológica de HCC, con la demostración de una hipervascularidad en fase arterial seguido de un barrido en fase venosa tardía, para los tumores sobre 2 cm. Para los tumores entre 1 a 2 cm se ha planteado el mismo criterio con al menos una imagen contrastada TAC o RM en centros altamente especializados con radiólogos entrenados, sin embargo, para centros menos especializados se promueve la demostración de la imagen típica radiológica con 2 de estas imágenes contrastadas (TAC y RM). Para los tumores de menos de 1 cm, donde las imágenes para diferenciar entre un nódulo regenerativo o displásico de un HCC *in situ* es muy difícil, se ha propuesto hacer un seguimiento con ultrasonido en 3 a 4 meses para decidir; si hay duda se promueve la punción biópsica de los nódulos (Algoritmo 1). La alfafetoproteína ha sido eliminada del algoritmo diagnóstico, por su baja sensibilidad en tumores pequeños.

El criterio chileno de diagnóstico de HCC se ha basado en las guías anteriormente citadas y en las guías de clasificación y estadiage del hepatocarcinoma de la Universidad de Barcelona, y es aceptado en el acuerdo nacional en Chile para enlistar a pacientes con HCC para trasplante hepático.

La etapificación debe realizarse con TAC o RM de abdomen, radiografía de tórax y cintigrama óseo.

### **Tratamiento**

Existen diversas opciones de tratamiento, la elección dependerá de varios factores, entre ellos el número y tamaño de las lesiones, el estado general del paciente y su función hepatocelular. Las terapias curativas son la resección quirúrgica y el trasplante hepático, (en casos muy específicos también se ha descrito a la ablación por



**Algoritmo 1.** Diagnóstico de la Asociación europea para estudio del hígado 2012. (EASL-EORTC Clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2012).

radiofrecuencia en tumores pequeños como curativa). Entre las opciones paliativas se encuentran las terapias percutáneas, la quimioembolización y algunos fármacos quimioterápicos capaces de modificar la sobrevida.

### Trasplante hepático

El trasplante es sin duda la terapia de elección en pacientes con HCC, simultáneamente reseca el tumor y el hígado cirrótico. Los criterios para asignación de órganos en Chile a contar de 2011, aceptan ingresar en lista de espera a pacientes con un HCC único no mayor de 5 cm de diámetro, o 3 lesiones, cada una menor de 3 cm (Criterios de Milán). Si el tumor progresa, estando en lista de espera, sólo pueden ser trasplantados si no excede los 6,5 cm de diámetro si la lesión es única o hasta 3 lesiones, la mayor de ellas de menos de 4,5 cm (Criterios de San Francisco), en ausencia de invasión vascular macroscópica por técnicas de imagen. Los pacientes con HCC más grandes o en mayor número, se asocian con mayor frecuencia a invasión vascular y mayor riesgo de recurrencia post trasplante. El tumor debe estar limitado al hígado, por lo que es necesario siempre descartar invasión a distancia mediante TAC de abdomen, tórax y cintigrama óseo. Con estos criterios se ha reportado una sobrevida superior al 70% con una recurrencia de 15% a 5 años.

### Cirugía

Los mejores candidatos a resección quirúrgica son pacientes con HCC con una buena función hepática (Child-Pugh A), sin hipertensión portal, con tumores únicos

bien delimitados, periféricos, de diámetro inferior a 5 cm y sin invasión vascular. Pueden realizarse segmentectomías, hepatectomías parciales o hemi-hepatectomías. Así, la resección puede ser una alternativa terapéutica en centros con acceso limitado al trasplante o con listas de espera prolongadas. Con una adecuada selección del paciente y de la técnica de resección quirúrgica, es posible obtener una supervivencia global a 5 años superior al 30-50% en la mayoría de las series.

#### *Tratamientos locales ablativos*

Son las terapias de elección en pacientes con HCC en estadios tempranos no candidatos a cirugía o trasplante. Pueden realizarse por vía percutánea o mediante cirugía, las principales son ablación por radiofrecuencia y alcoholización percutánea.

- Alcoholización percutánea: Consiste en la instilación de alcohol absoluto directamente en el HCC guiado por ecografía, logra necrosis tumoral completa en hasta el 100% de los nódulos de menos de 2 cm. La supervivencia a 1, 3 y 5 años, es del 81-97%; 42-81% y 14-63%, respectivamente. Las contraindicaciones de esta técnica son tumores cuyo volumen es mayor de 30% del hígado, pacientes con enfermedad extrahepática, trombosis venosa portal, localización subcapsular (ambas relativas), cirrosis en estadio C de Child (no modificaría la supervivencia) y alteraciones significativas de la coagulación. Técnica bien tolerada, económica, con pocos efectos adversos y que requiere en promedio 4-6 sesiones.
- Ablación por radiofrecuencia: Aplicación de energía térmica de alta frecuencia sobre la lesión tumoral. Con ello se consigue una necrosis por coagulación de las células tumorales. Se emplea en tumores menores de 5 cm. Tiene una eficacia muy semejante a la alcoholización percutánea en tumores de menos de 2 cm, pero mejores resultados en particular en tumores de más de 3 cm. Tiene la ventaja de requerir menos sesiones (promedio 1-2) y ser menos operador dependiente que la alcoholización percutánea. Es la terapia de elección en pacientes con HCC temprano en que no es posible la resección o el trasplante, o en aquellos casos en espera de trasplante, en que se estima más de 3-6 meses de espera al trasplante como terapia puente.

#### *Quimioembolización Arterial (TACE: "Transarterial Chemoembolization")*

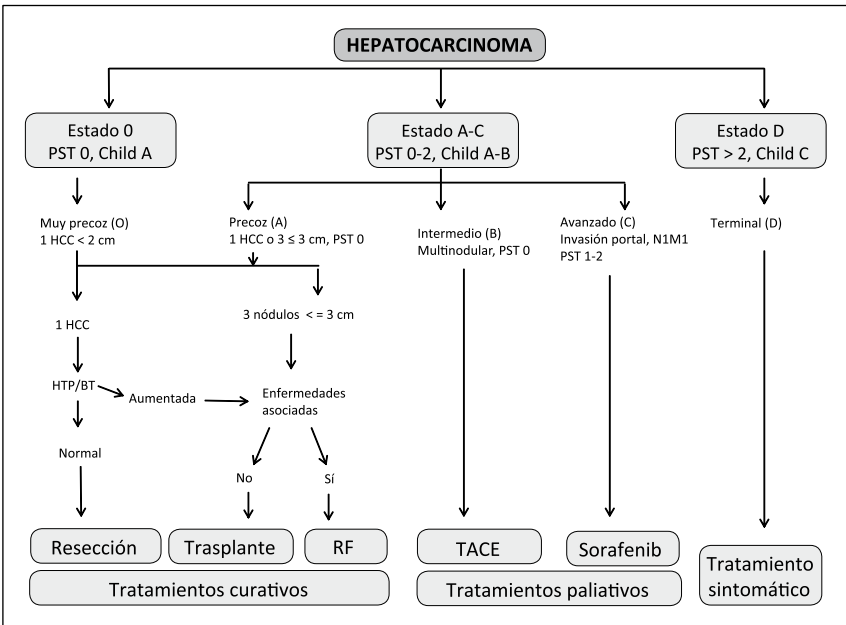
La quimioembolización transarterial incluye la inyección de un agente quimioterápico (cisplatino, doxorubicina, mitomicina C) con o sin lipiodol como contraste, junto a agentes de embolización como gelatina o microesferas dentro de la arteria hepática. TACE ha demostrado beneficio en la sobrevida de algunos pacientes con HCC en etapa intermedia, logrando sobrevida mayor de 50% a 5 años post-tratamiento. Sin embargo, este procedimiento puede presentar complicaciones (10%: dolor abdominal, fiebre, vómitos, colecistitis isquémica, depresión medular) y en algunos casos descompensación hepática transitoria o permanente con mortalidad. TACE sólo tendría indicación de uso y utilidad en pacientes con razonable función hepatocelular (Child-Pugh A y B), ausencia de diseminación extra-hepática o vascular y sin síntomas significativos relacionados al HCC. Entre las contraindicaciones absolutas se incluyen trombosis venosa, encefalopatía hepática y obstrucción biliar. En algunos casos en uso de TACE determina la aparición de un "síndrome postembolización" caracterizado por dolor abdominal, fiebre, anorexia y elevación de transaminasas.

*Otras terapias*

Las quimioterapias sistémicas y el tratamiento hormonal (tamoxifeno), no han demostrado beneficios reales en términos de sobrevida. Se han ensayado terapias moleculares que intervienen en vías de señales relacionadas a proliferación y sobrevida celular y otras terapias que bloquean la producción de factores de crecimiento y angiogénesis y activación de telomerasa. Estudios en fase III recientemente, demostraron el beneficio de Sorafenib (Nexavar®), inhibidor oral multikinasa con actividad contra varias tirosina-kinasas y contra serina/treonina kinasa, con efectos sobre la angiogénesis y la proliferación celular. El estudio demostró una sobrevida promedio con sorafenib de 10,7 meses *versus* 7,9 meses en la rama placebo ( $p < 0,001$ ), en pacientes con enfermedad avanzada, no candidatos a terapia curativa.

*Estrategias para la etapificación y tratamiento del Hepatocarcinoma*

La mayoría de los centros especializados utilizan una clasificación pronóstica del grupo para el estudio del cáncer de Barcelona (BCLC: Barcelona Clinic Liver Cáncer) la cual permite identificar el estadio tumoral y definir el tratamiento (algoritmo 2), establece la función hepatocelular mediante el uso de la clasificación de Child-Pugh y el estado general del paciente usando la clasificación de Performance Status (PST), Figura 1.



**Algoritmo 2.** Adaptado del sistema de BCLC y estrategia de tratamiento, 2011. (EASL-EORTC Clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2012).

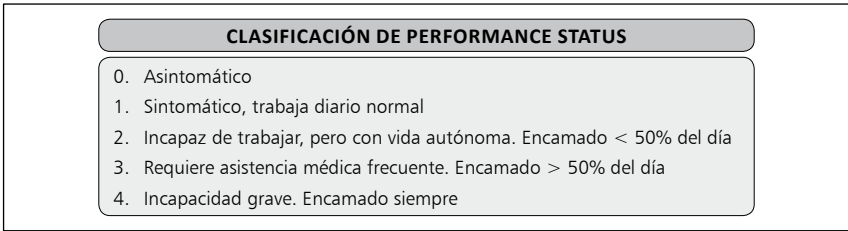


Figura 1. Clasificación de Performance Status (PST).

## Colangiocarcinoma intrahepático

Es el segundo tumor hepático primario maligno más frecuente después del HCC y está originado en el epitelio de los conductos biliares. Entonces el origen del tumor puede ser intrahepático, de la unión de los conductos hepáticos mayores, llamado tumor de Klatskin (colangiocarcinoma hiliar) o de la vía biliar extrahepática. En este capítulo nos referiremos al colangiocarcinoma intrahepático (CIH) solamente, que representa el 20 a 25% de todos los colangiocarcinomas.

Es más frecuente en Asia porque se lo ha asociado a la infección por ciertos trematodos como *Opisthorchis viverrini*, endémico en Asia y por el consumo de pescado crudo. Otra asociación parasitaria más débil es con *Clonorchis sinensis*. Otros factores asociados conocidos con el contacto con el medio de contraste thorotrast, la colangitis esclerosante primaria, anomalías congénitas como atresia de vía biliar, inflamación crónica de vía biliar como en quiste de congénito de colédoco, enfermedad de Caroli y litiasis intrahepática.

Se describe que es más frecuente en hombres. La incidencia en EEUU es 0,85/100.000 habitantes.

Los síntomas aparecen solamente cuando el crecimiento del tumor está avanzado, similar a lo que ocurre con el HCC. Apareciendo decaimiento, baja de peso, dolor abdominal e ictericia. Cuando el tumor es del hilio hepático o extrahepático hay ictericia progresiva, acolia y prurito, y rara vez con colangitis. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria pueden tener empeoramiento de la ictericia, debilidad y baja de peso.

El diagnóstico es a través de exámenes de laboratorio con patrón colestásico en pruebas hepáticas cuando hay estenosis de conducto biliar perihiliar o extrahepático, sin embargo, puede haber alza de fosfatasa alcalinas en los tumores periféricos. El marcador tumoral CA 19-9 se describe elevado, pero con baja sensibilidad. También puede elevarse en otros tumores digestivos y ginecológicos. Las imágenes son la clave en la evaluación diagnóstica y etapificación del colangiocarcinoma, TAC dinámico con contraste y la RM con colangiografía por resonancia son de mayor utilidad. El CIH es hipodenso en T1 y moderadamente intenso en T2. La colangiografía endoscópica retrógrada puede ayudar cuando se la asocia a citología, cepillado o biopsia. El ultrasonido con biopsia también se utiliza, sin embargo, sólo cuando el tumor no es resecable adquieren mayor relevancia.

El diagnóstico precoz del CIH es poco frecuente. La sobrevida a 1 año después del diagnóstico (EEUU) es 28% y a 5 años es menos de 5%.

La etapificación debe realizarse para establecer la reseabilidad, siendo la cirugía la única posibilidad de curación teórica cuando el tumor está en etapa precoz. Sin embargo, la sobrevida de los pacientes en que se ha realizado resección quirúrgica es 29 a 36% a 5 años. La radioterapia y quimioterapia han mostrado malos resultados y la recurrencia post trasplante hepático es alta como para que sea una recomendación aceptada ampliamente.

### **Hemangioendelioma epiteliode**

Es un tumor de rara presentación, observado en adultos jóvenes, más frecuente en mujeres. Los síntomas no son específicos, como dolor abdominal y baja de peso. Las imágenes en TAC o RM muestran una masa vascular. Se puede ver con el PET. El diagnóstico debe ser confirmado con biopsia. Tiene un bajo potencial maligno en comparación con el hemangiosarcoma. Puede metastizar dentro y fuera del hígado.

El tratamiento principal es el quirúrgico, no siendo un tipo de tumor sensible a radio o quimioterapia. El trasplante hepático puede ser una alternativa para este tumor.

### **Hepatoblastoma**

En niños, es el tercer tumor maligno más frecuente y es el más frecuente tumor hepático maligno. Se presenta casi exclusivamente en los 3 primeros años de vida y es más frecuente en varones. En adultos, es un tumor muy raro, sólo se han descrito 40 casos entre 1958 a 2011. El síntoma más frecuente de consulta es el aumento de volumen abdominal. También se describe retardo en el crecimiento, baja de peso, dolor abdominal, anorexia, a veces vómitos y diarrea.

El 20% de los pacientes tienen metástasis pulmonares al diagnóstico. Puede causar precocidad sexual en niños porque el tumor produce gonadotropina coriónica.

El diagnóstico se efectúa por elevación de la alfafetoproteína (80-90% de los casos). Existe anemia y trombocitosis, por elevación de los niveles de trombopoyetina. Ultrasonido, TAC y RM son las imágenes utilizadas para el diagnóstico. En la arteriografía se ve como una masa avascular. El hepatoblastoma es un tumor esporádico, pero se ha descrito asociado con síndromes hereditarios como poliposis adenomatosa familiar.

En niños, el tratamiento es quirúrgico en los tumores localizados, siendo curativo con sobrevida de 75% a 5 años. Actualmente, existen protocolos de quimioterapia con cisplatino, doxorubicina y otros para disminuir el tamaño tumoral para después ofrecer cirugía y/o trasplante hepático con buenos resultados.

En el adulto, un 30% se asocia a CH y a infección crónica por hepatitis B o C. El tratamiento en adultos no está estandarizado, siendo el tratamiento de elección la cirugía seguida de quimioterapia. El pronóstico es muy pobre, con sobrevida de 29% al año.

## Hemangiosarcoma

Es de rara aparición, pero es el tumor hepático mesenquimático maligno más frecuente. Se presenta entre la sexta a séptima década, afecta 4 veces más a hombres que a mujeres. Ha sido asociado a la exposición de dióxido de torio, al cloruro de vinilo y a insecticidas o bebidas con arsénico (como los pacientes que han tomado arseniato de potasio, llamada la solución de Fowler, para tratar la psoriasis).

Los síntomas, son masa abdominal y dolor abdominal, baja de peso, decaimiento. Náuseas y vómitos ocurren ocasionalmente. Al examen físico es frecuente encontrar hepatomegalia sensible, irregular. Puede haber ictericia y esplenomegalia por hipertensión portal en los pacientes expuestos a cloruro de vinilo porque hay fibrosis hepática también. El 15% de los pacientes puede debutar con abdomen agudo con hemoperitoneo por ruptura tumoral.

El diagnóstico con TAC, RM y arteriografía, muestra un tumor que en la fase media arterial brilla y persiste por varios segundos exceptuando el área central que es hipovascular. Pueden aparecer metástasis pulmonares u óseas. También se ha descrito el síndrome de Kasabach-Merritt con coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia, y también se describe anemia hemolítica. El pronóstico es pobre y la supervivencia promedio es de 6 meses.

El tratamiento quirúrgico generalmente no se alcanza a realizar por lo avanzado del tumor al momento del diagnóstico. La radio y quimioterapia muestra malos resultados. En los casos que la cirugía se pueda realizar con tumores localizados el paciente sobrevive sólo 1 a 3 años por recurrencia.

## Metástasis hepáticas

El hígado es el órgano donde más frecuentemente ocurren metástasis de tumores primarios extrahepáticos (40-50%). La razón es por la doble circulación hepática y los sinusoides fenestrados que facilitan la penetración de células malignas. Las metástasis más frecuentes son de tumores del lecho portal, como páncreas, estómago, colon y también de otra localización como pulmón y mama.

Los síntomas son generalmente debidos al tumor primario o las metástasis generalmente son asintomáticas. Cuando el tumor primario es asintomático, entonces los síntomas que pueden dar las metástasis hepáticas son decaimiento, dolor abdominal, baja de peso. La ictericia cuando está presente, es cuando hay reemplazo del tejido hepático por tejido tumoral. Si la extensión es masiva hay hepatomegalia palpable irregular o nodular.

El diagnóstico debe hacerse con TAC multifase, RM con contraste o ultrasonido contrastado. Las metástasis más frecuentes de tumores primarios digestivos son hipovasculares, sin embargo, las del hipernefoma o tumores neuroendocrinos pueden ser hipervasculares.

El pronóstico de paciente con metástasis hepáticas es pobre, el 50% sobrevive 3 meses y sólo 10% sobrevive más de 1 año.

Actualmente, con las técnicas de quimioterapia asociada a resección quirúrgica,

han logrado buenos resultados en casos individuales y series de casos, sobre todo en cáncer de colon, donde se ha logrado sobrevida sobre 60% con resección y quimioterapia de metástasis hepática única. Otros métodos de ablación por radiofrecuencia, alcoholización y quimioembolización asociados a quimioterapia sistémica deben ser estudiados para demostrar su beneficio.

## Referencias

1. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
2. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
3. Di Bisceglie A, Befeler A. Tumors and cysts of the liver. Feldman Ed.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th Ed. 2010; 1569-92.
4. Estadísticas de salud. Diez primeras causas de muerte en Chile 2000 a 2010. Ministerio de Salud Pública. Chile. [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl) (conexión 5-4-2013)
5. Laage B, Honorato M, Abbott F, et al. Hepatocarcinoma en cirrosis hepática: prevalencia y factores asociados a mortalidad en el Hospital Padre Hurtado. *Gastroenterol latinoam* 2011; (Suppl 1): S6-S19.
6. Gabrielli M, Vivanco M, Hepp J, et al. Liver transplantation results for hepatocellular carcinoma in Chile. *Transplant Procs* 2010; 42: 299-301.
7. Wang Y, Liu H. Adult hepatoblastoma: systemic review of the english literature. *Dig Surg* 2012; 29: 323-30.
8. Alonso F, Garmendía M, Aguirre M, Searle J. Análisis de la tendencia de la mortalidad por cirrosis hepática en Chile: Años 1990 a 2007. *Rev Méd Chile* 2010; 138: 1253-8.



## INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

*Drs. Lorena Castro Solari y Roberto Segovia Melero*

La cirrosis hepática (CH) y sus complicaciones constituyen una enfermedad prevalente y pese a los avances en la comprensión de su fisiopatología y en el tratamiento médico, los pacientes tienen mala calidad de vida y la enfermedad inevitablemente progresa. El trasplante hepático ortotópico (THO) es el único tratamiento definitivo y validado tanto para esta condición como para la falla hepática fulminante (FHF).

Los principales objetivos del trasplante son mejorar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes. Se considera la indicación de trasplante cuando éste permite extender la expectativa de vida más allá de la sobrevida probable, según la historia natural de la enfermedad de base. Los buenos resultados del THO requieren de una selección adecuada del receptor y del momento del procedimiento.

Según el registro europeo de trasplante hepático (ELTR), las principales indicaciones son CH (53%), tumores hepáticos especialmente hepatocarcinoma (14%), colestasias crónicas (10%) y FHF (7%). Cuando la indicación de THO es la cirrosis, la sobrevida es similar a cuando se trata de un hepatocarcinoma, y en caso de FHF los resultados son levemente inferiores. La sobrevida global del THO ha mejorado a cifras de 85 y 73% para el receptor; y 79 y 66% para el injerto a 1 y 5 años, respectivamente. Los mejores resultados alcanzados se deben probablemente a avances en la técnica quirúrgica, mejor selección de pacientes, manejo de las complicaciones e inmunosupresión postrasplante.

En nuestro país existe baja disponibilidad de órganos, lo que prolonga el tiempo en la lista de trasplante para pacientes con cirrosis, con una mortalidad de 30% en la lista.

Desde el año 2002, la asignación de órganos en EEUU es según la severidad del daño hepático crónico, utilizando el sistema de puntuación MELD (Model for End-stage Liver Disease), el cual se correlaciona en forma inversa con la sobrevida a tres meses. Las ventajas de MELD son ser reproducible y comparable para pacientes de distintos lugares y centros, utilizar variables objetivas continuas y no usar elementos clínicos subjetivos como ocurre con el sistema Child-Pugh.

Para plantear la incorporación a la lista de espera de THO se requiere un puntaje MELD de al menos 15 puntos y recibirá primero el órgano aquel paciente que presente el puntaje más alto. En pacientes con situaciones especiales, por ejemplo, complicaciones asociadas a la enfermedad (hepatocarcinoma o síndrome hepatopulmonar y otras) en las que el MELD real es inferior a 15 puntos, usaremos el MELD operacional equivalente al MELD real más los puntajes adicionales correspondientes a cada excepción. En indicaciones habituales de trasplante, sin excepciones, el MELD operacional es igual al real.

Desde el año 2011, la lista nacional funciona en base a MELD operacional y sus resultados requerirán evaluaciones futuras.

A continuación, analizaremos las indicaciones convencionales de trasplante en cirrosis, en las que usaremos el MELD real como operacional y luego las excepciones en que aplicaremos el MELD operacional.

## **Enfermedad hepática avanzada**

Los portadores de CH con hipertensión portal y complicaciones derivadas de ella como encefalopatía hepática, ascitis, hemorragia variceal, hipertensión portopulmonar, síndrome hepatopulmonar, hepatocarcinoma o colangiocarcinoma, son eventos que influyen en la sobrevida y por ello, se recomienda, deben ser referidos a un centro de trasplante para evaluación.

Resulta importante hacer algunas consideraciones con respecto a las causas principales de cirrosis y la indicación de trasplante.

## **Daño hepático crónico y agudo por alcohol**

En la actualidad se consideran candidatos a quienes tienen un período de abstinencia variable, siendo requisito, en la mayoría de los programas, al menos 6 meses, asociado a una evaluación psiquiátrica adecuada. El período de abstinencia se considera necesario para evitar la recaída y dar un tiempo prudente en el cual podría mejorar la función hepática.

La hepatitis alcohólica está considerada clásicamente una contraindicación para trasplante, dado la falta de abstinencia y la poca experiencia de trasplante bajo esta condición. En pacientes con hepatitis grave con puntaje de discriminación de Maddrey  $> 32$  y refractarios a tratamiento médico, la sobrevida a 6 meses es 30%. Un reciente estudio francés en el cual se trasplantó en forma temprana a pacientes cursando su primera descompensación por hepatitis alcohólica refractaria a esteroides, demostró sobrevida de  $77 \pm 8\%$  a 6 meses, *versus*  $23 \pm 8\%$  de los refractarios no trasplantados. Si bien es una experiencia promisoriosa, esta indicación de trasplante no es aceptada en la mayoría de los países y tampoco en el nuestro, dado la escasez de donantes.

## **Daño hepático crónico por esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)**

Existe un rápido aumento en su frecuencia en relación directa con el aumento de la obesidad y diabetes mellitus. Según registros del Reino Unido, entre 2008 y 2009, el 12% de los pacientes enlistados sufrían cirrosis derivada de EHNA. En centros como UCLA en USA, en 2011, correspondió al 19% de la indicaciones de trasplante, siendo la segunda causa luego de la hepatitis por virus C. Actualmente en nuestro medio también se ha constituido en una indicación frecuente de THO. Los criterios para indicar un trasplante hepático en este grupo son los mismos que en enfermos hepáticos avanzados por otras causas, sin embargo, su fuerte asociación con el síndrome metabólico, determina que se requiera de una estricta evaluación y estratificación del riesgo cardiovascular. Los estudios demuestran que la sobrevida postrasplante no sería inferior a otras etiologías.

## **Daño hepático crónico por virus B y C**

La hepatitis por virus B y sus complicaciones, es un importante problema en Asia. La recurrencia de este virus en el postrasplante es prevenible con tratamiento médico, logrando que sea poco frecuente.

Respecto del virus C, la recurrencia serológica postrasplante es universal en los pacientes con viremia por virus C al momento del trasplante. El 47% presenta hepatitis recurrente sintomática, siendo el 41% en los 6 primeros meses postrasplante. Se estima que 35% de los pacientes desarrollará cirrosis en los primeros cinco años del trasplante. La modificación de la inmunosupresión, uso de donantes de menor edad y el evitar los pulsos de esteroides para manejo de rechazo, mejoraría los resultados.

## Situaciones especiales

### 1. Hepatocarcinoma (HCC)

Desde el punto de vista oncológico el trasplante es preferible a la resección quirúrgica de un HCC, dado que se remueve el tumor intrahepático así como el hígado cirrótico oncogénico. El trasplante está indicado en HCC que cumplan con los *criterios de Milán*: una lesión de hasta 5 cm de diámetro o tres lesiones de hasta 3 cm la mayor. Cumpliendo estos criterios la sobrevida a 5 años postrasplante excede el 70%, con recidiva en 5-15%, similar a otras indicaciones de trasplante hepático.

En algunos países existe una tendencia a expandir los criterios de trasplante, dado que se consideran muy restrictivos a los de Milán. Los criterios expandidos de la Universidad de California aceptan como indicación de trasplante una lesión de hasta 6,5 cm o tres lesiones siendo la mayor  $\leq 4,5$  cm y el tamaño tumoral acumulado  $\leq 8$  cm. Considerando que a mayor número de lesiones y mayor tamaño tumoral, la sobrevida disminuye, que la radiología tiende a subestimar el tamaño real del nódulo y la invasión microvascular no es reconocible hasta el explante, los criterios expandidos no han sido aceptados por muchos equipos hasta que no aumente el número de donantes.

Un tiempo prolongado en lista de espera genera progresión del tumor con exclusión de trasplante en muchos casos y en los que se mantienen en lista un alto riesgo de diseminación y recurrencia postrasplante. Se han identificado como principales factores de riesgo de progresión: mayor MELD, mayor valor de alfafetoproteína ( $> 200$  ng/ml), mayor tamaño ( $> 3$  cm) y la multinodularidad. Se han buscado distintas estrategias para reducir este riesgo como el donante vivo y la terapia puente entre otras. El donante vivo no es una técnica exenta de riesgo y controversia ética, en nuestro país es casi exclusivamente utilizada para población pediátrica. Las terapias puente al trasplante como la quimioembolización y la radiofrecuencia no han sido estudiadas en ensayos clínicos randomizados, pero parece razonable su uso y deben ser consideradas especialmente cuando el tiempo en lista de espera se alarga, siendo mayor de 7 meses según un estudio de costo-efectividad.

Considerando nuestra realidad nacional, se definió que los pacientes debían cumplir con criterios de Milán para ingresar a lista de espera. Se mantendrán en lista, siempre y cuando cumplan con los criterios de San Francisco, considerando para ello la utilización de técnicas de "downstaging" como terapia puente. Si las características de las lesiones sobrepasan los criterios expandidos serán excluidos de la lista.

Dado que el MELD no permite predecir la progresión tumoral, en este grupo de pacientes se definió estratificar según riesgo. El grupo de alto riesgo son los portadores de un tumor entre 3 y 5 cm de diámetro o multifocal, a quienes se les otorga un puntaje

MELD operacional de ingreso de 20 puntos y adiciona 1 punto cada 2 meses en lista o el MELD real si es mayor. Al resto de los pacientes con HCC, de bajo riesgo, se les asigna 15 puntos o el MELD real si fuese mayor.

## **2. Síndromes colestásicos crónicos**

La cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP) son las indicaciones más frecuentes en adultos. La indicación general no varía respecto a otras patologías, progresión a enfermedad avanzada, pero ha demostrado ser insuficiente como predictor de sobrevida y se suman algunas indicaciones específicas en estos pacientes, en los cuales la función hepática está mejor preservada.

En CBP el modelo matemático predictor de sobrevida utilizado es el de la Clínica Mayo, que incluye 5 variables independientes: edad, bilirrubina total, albúmina, protrombina y severidad de la ascitis. Se considera como valor crítico, con indicación de enlistar, un puntaje  $\geq 9,6$ , que predice una sobrevida de 70 y 50% a 1 y 2 años respectivamente, sin trasplante. Además, la bilirrubina  $> 6$  mg/dl es considerada indicación. Otras indicaciones basadas en calidad de vida incluyen: prurito refractario a tratamiento y/u osteoporosis severa. La sobrevida a 5 años postrasplante en CBP es entre 78 y 87%. La recurrencia postrasplante es de 20-25% para CBP aunque es infrecuente que afecte la sobrevida del injerto y del receptor.

En CEP la sobrevida está reducida por falla hepática y desarrollo de neoplasias principalmente colangiocarcinoma, el cual es difícil de reconocer en estadios tempranos. Se ha utilizado el score de la clínica Mayo que contempla edad, bilirrubina, AST, albúmina e historia de sangrado variceal como parámetros pronósticos, considerando un puntaje  $\geq 3,6$  como indicación de trasplante. Indicaciones especiales son: prurito intratable, colangitis recurrente ( $\geq 3$  episodios/año) y colangiocarcinoma sin linfonodos ni metástasis. La sobrevida postrasplante es de 85% a 5 años y la recurrencia es de 20-25% a 5-10 años.

Para ambas patologías, si cumplen con las indicaciones señaladas, se les asigna un MELD operacional de ingreso de 15 puntos y se suma 1 punto cada 3 meses en la lista.

## **3. Síndrome hepatopulmonar (SHP) y síndrome portopulmonar (SPP)**

Los síntomas respiratorios afectan al 50-70% de los portadores de CH. Es muy importante identificar estos dos síndromes dada la elevada mortalidad postrasplante en los casos severos.

### **3.1 Síndrome hepatopulmonar (SHP)**

Corresponde a un aumento del gradiente A-a de oxígeno, con o sin hipoxemia, como resultado de shunt intrapulmonar por disfunción de la microcirculación pulmonar (vasodilatación), luego de excluirse otras causas de disfunción cardiopulmonar. Esta complicación se detecta hasta en 50% de los candidatos a THO. La mayoría tiene alteración de la oxigenación leve ( $PO_2 > 80$  mmHg), o moderada ( $PO_2 60-80$  mmHg), siendo el 18% severa ( $PO_2 < 60$  mmHg), y muy severa ( $PO_2 < 50$  mmHg). No existe una correlación clara entre el grado de severidad de la cirrosis y esta complicación. Las características clínicas son disnea de esfuerzo, platipnea, ortodeoxia e hipocratismo. El estudio dirigido, luego de descartar otras patologías, requiere de gasometría

arterial y ecocardiograma con test de burbujas y/o cintigrama con macroagregados de albúmina marcada. La mortalidad posterior a THO aumenta en SHP severo variando de 21-50%. Los predictores de mortalidad son PO<sub>2</sub> 50 mmHg o menos y un shunt con macroagregados de albúmina de 20% o más. No existe un tratamiento médico efectivo disponible, sólo el THO permite la resolución o mejoría significativa del intercambio gaseoso en 85% de los casos reportados, pudiendo demorar hasta más de 1 año.

Los pacientes con PO<sub>2</sub> < 70 mmHg y evidencia de shunt intrapulmonar son priorizados en el sistema nacional, otorgándoles un puntaje MELD operacional de 20 puntos y se adiciona 1 punto cada 3 meses o se les asigna el MELD real si es mayor. Aquellos pacientes con PO<sub>2</sub> < 50 mmHg deben ser evaluados en comité de trasplante por su elevado riesgo de mortalidad perioperatoria.

### 3.2 *Síndrome portopulmonar (SPP)*

Se define como presión de arteria pulmonar media (PAPM) mayor de 25 mmHg, con presión de capilar pulmonar normal (< 15 mmHg) y resistencia vascular pulmonar aumentada (> 240 dinas/s/cm) en presencia de hipertensión portal. Se ha estimado una prevalencia de 3-12% en los candidatos a THO. La evidencia es contradictoria entre la severidad de la hipertensión portal y del SPP. Fisiopatológicamente se produce por hipertrofia de la media, proliferación de la íntima y adventicia, y fibrosis de arteriolas muscular pequeñas de la arteria pulmonar. El diagnóstico se aproxima con ecocardiograma de superficie, con estimación de presión de arteria pulmonar (PAP). Si se detecta una PAP Sistólica > 40 mmHg, se requiere de un estudio invasivo con cateterismo derecho para confirmar dicho valor y medición de PAPM. La sobrevida de pacientes con SPP es pobre, con mortalidad de 15-50% a 1 año y 50-70% a 5 años. Es controversial si la reducción de la presión pulmonar con terapia médica (vasodilatadora) seguida de TOH, mejoraría el pronóstico en los portadores de SPP. No hay estudios clínicos controlados que evidencien impacto en sobrevida con terapia médica. Estudios retrospectivos han demostrado aumento de la mortalidad perioperatoria de THO en portadores de SPP moderado y severo (PAPM > 35 mmHg). De acuerdo al sistema MELD se prioriza a aquellos pacientes con PAPM entre 35-40 mmHg otorgándoles un puntaje basal de 20 puntos y sumando 1 punto cada 3 meses de antigüedad en lista. Si la PAPM es mayor de 40 mmHg requiere ser presentado a comité. Se considera prudente intentar manejo médico de SPP, pero si no hay mejoría de los niveles señalados deberá excluirse de trasplante.

### 4. *Síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR tipo 1) y trasplante hepatorenal*

Se define el SHR tipo 1 como el deterioro rápido y progresivo de la función renal con aumento del 100% de creatinina plasmática hasta un nivel > 2,5 mg/dl, en menos de 2 semanas o disminución de 50% del clearance de creatinina hasta un nivel < 20 ml/min en igual período.

La sobrevida en aquellos pacientes tratados con albúmina-terlipresina y luego trasplantados es de 100% a 6 meses y 34% en los no trasplantados. En aquellos tratados sólo con albúmina y luego trasplantados, la sobrevida fue de 94% a 6 meses y de 17% en los no trasplantados. Por tanto, el trasplante hepático es el que ofrece beneficio claro en sobrevida, independiente de la terapia médica recibida, o el éxito o falla de

ella en revertir el SHR. El trasplante hepático está considerado el único tratamiento definitivo para el SHR tipo 1 dado que mejora la sobrevida y restaura la función renal.

Se recomienda priorizar a estos enfermos considerando siempre para el cálculo del MELD la creatinina previa al tratamiento del SHR y no reducir el valor aunque mejore. Se les asignará un MELD operacional de 20 si el MELD real fuera inferior y 1 punto adicional cada 2 meses.

Se recomienda considerar el trasplante combinado hígado-riñón en los siguientes casos: insuficiencia renal crónica con clearance creatinina  $< 30$  ml/min (MDRD) con fibrosis o glomerulopatía marcada, insuficiencia renal aguda en diálisis por un tiempo no inferior a 6-8 semanas y SHR con creatinina de 2,5-3 mg/dl durante más de 4 semanas. Es importante recordar que el trasplante hepático puede favorecer la inmunotolerancia y por ello ser un factor protector para el injerto renal cuando se realiza un trasplante combinado hepático-renal. El MELD operacional será el real en estos casos.

### **5. Ascitis refractaria**

La ascitis constituye uno de los elementos clínicos del Child-Pugh y por sí misma establece una mortalidad de 50% a 3 años. La ascitis refractaria es un factor de muy mal pronóstico (ver capítulo Complicaciones de CH). A los pacientes con esta complicación que precisen más de 1 paracentesis/mes se les asignará un puntaje MELD operacional de 15 puntos, más 1 punto cada 3 meses en lista.

**6. Otras situaciones especiales** con puntaje adicional son las enfermedades metabólicas no multisistémicas tipo tirosinemia y el trasplante.

Situaciones excepcionales que no tienen puntaje adicional a su MELD real y que deben ser presentadas directamente al comité de trasplante para discusión son: hemorragia digestiva a repetición por hipertensión portal, colangiocarcinoma, enfermedad poliúística, enfermedades vasculares, etc.

### **Falla hepática fulminante (FHF)**

Corresponde al deterioro agudo y grave en menos de 26 semanas de la función hepática en un hígado previamente sano. Se caracteriza por ictericia, tiempo de protrombina  $< 40\%$  y encefalopatía hepática, siendo este último un síntoma tardío. Cursa con mortalidad espontánea de hasta 80% y el THO urgente ha mejorado su pronóstico.

Es importante intentar determinar la etiología y dar tratamiento específico dado que tiene valor pronóstico. Ante la sospecha es muy relevante trasladar al paciente a la brevedad a una unidad de paciente crítico donde se realice manejo temprano de complicaciones tanto hepáticas como extrahepáticas. Se promueve considerar el traslado a un centro de trasplante a todo paciente con coagulopatía previo a la aparición de la encefalopatía hepática, si tiene tiempo de protrombina (TP)  $< 30\%$  o mayor de 30% con factores de mayor riesgo como: edad menor de 15 años, mayor de 40 años con etiología desfavorable, presencia de fiebre, postoperado, embarazo, insuficiencia hepática aguda sobre crónica, comorbilidad o bilirrubina  $> 25$  mg/dl.

Es un dilema cómo elegir el mejor momento para el trasplante considerando que no sea demasiado pronto, pero tampoco demasiado tarde. Por medio de estudios retrospectivos y luego validados en forma prospectiva, se han identificado algunos criterios para seleccionar a quienes se beneficiarán de un trasplante. Se presentan a continuación los más utilizados.

### **Criterios del King`s College, hospital de Londres**

En aquellos pacientes con intoxicación por *Paracetamol*, los parámetros de riesgo son a) o b):

- a) Un pH arterial menor de 7,3 independiente del grado de encefalopatía.
- b) Tiempo de protrombina mayor de 100 segundos (INR > 6,5) y creatinina sérica mayor de 3,4 mg/dl en pacientes con encefalopatía grado III-IV.

La acidosis severa está asociada a una mortalidad del 95%, mientras que la presencia de cualquiera de los otros 2 factores pronósticos adversos, tiene una mortalidad del 55%

En los pacientes con *otras etiologías (no paracetamol)*, los parámetros analizados con más valor pronóstico son: a)  $\geq 3$  de los demás factores:

- a) Tiempo de protrombina mayor de 100 segundos (INR > 6,5) independiente del grado de encefalopatía.
- b) Etiología de la insuficiencia hepática (hepatitis noA-E, reacciones al halotano u otros fármacos).
- c) Edad del paciente (menos de 10 años o mayor de 40 años).
- d) Período desde la aparición de la ictericia hasta el desarrollo de encefalopatía (más de 7 días).
- e) Bilirrubina total mayor de 18 mg/dl.
- f) Tiempo de protrombina mayor de 50 segundos (INR > 3,5)

La presencia de uno solo de estos factores está asociada con una mortalidad del 80% y 3 criterios adversos tienen una mortalidad del 95%.

### **Criterios de Clichy: en base a factor V**

- Factor V < 30% y presencia de encefalopatía grave (grado III o IV)
- Factor V < 20% y edad < 30 años
- Factor V < 30% y edad > 30 años

### **El grupo de Pittsburgh: en base a volumetría hepática**

- Volumen hepático de 700 cc - 900 cc establece una conducta expectante
- Volumen menor de 700 cc, se sugiere la activación de trasplante

## **Criterios del hospital Clinic de Barcelona**

- Encefalopatía hepática grado III o IV
- Falla hepática subfulminantes o subagudas: ausencia de mejoría evidente o progresión del cuadro con tratamiento convencional

Se han investigado otros marcadores y sistema de puntaje pronóstico de trasplante como el MELD, alfafetoproteína, lactato sérico, y la citoqueratina 18, marcador de muerte celular. Pero actualmente siguen siendo los criterios del King's College los más aceptados.

Los resultados en término de sobrevida son levemente inferiores a las otras indicaciones de trasplante como daño hepático, siendo de 80% de sobrevida a 1 año y 55% a 10 años.

La normativa nacional estableció que serán priorizados los pacientes que cursen con FHF sobre los crónicos y su indicación de trasplante será basada en los criterios del King's College. Además, la FHF tendrá prioridad sobre otras urgencias como son la falla primaria del injerto y la trombosis aguda de la arteria hepática post trasplante inmediato.

## **Falla hepática aguda sobre crónica (“acute on chronic liver failure”)**

Es la insuficiencia hepatocelular aguda en un paciente con hepatopatía crónica previa, compensada o descompensada, como resultado de una injuria hepática o extrahepática tales como infección, ingesta aguda alcohólica aunque ocasionalmente puede no existir gatillante reconocible. Los mecanismos patogénicos no han sido aclarados del todo. Tampoco existe consenso en las variables a considerar y los valores de corte son algo distintos según cada estudio. Se han utilizado distintos puntajes pronósticos en esta población como el MELD, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y más recientemente el CLIF-SOFA. El compromiso multiorgánico es rápidamente progresivo y tiene una elevada mortalidad a corto y mediano plazo de 50-90%. Existen diferentes estudios con soporte hepático artificial utilizando MARS y Prometheus que no han demostrado mejorar la sobrevida en este grupo de pacientes.

Dada su elevada mortalidad se prioriza en el sistema actual de enlistamiento nacional. Aquellos pacientes graves hospitalizados en unidad de paciente crítico con MELD  $\geq 28$  pueden ser activados como urgencia.

## **Contraindicaciones para trasplante hepático**

Las contraindicaciones varían entre los centros y a lo largo del tiempo según la disponibilidad de órganos, mejor conocimiento de la inmunosupresión y la capacidad de prevenir la recurrencia de ciertas enfermedades virales.

### ***Contraindicaciones absolutas***

1. Neoplasia activa extrahepática.
2. Neoplasia hepática con invasión microvascular o difusa.

3. Infección activa y no controlada fuera del sistema hépato-biliar (extrahepática).
4. Alcoholismo o drogadicción activa.
5. Trastornos cardiovasculares o pulmonares severos y otras condiciones mórbidas severas.
6. Factores psicosociales adversos, que determinen inadecuado control postrasplante.
7. Muerte cerebral.

### ***Contraindicaciones relativas***

1. Edad, actualmente el límite es 70 años (Chile), sin embargo, se pueden plantear casos excepcionales con edades entre 71 y 75 años.
2. Colangiocarcinoma según los criterios de la Clínica Mayo\*.
3. Trombosis de vena porta, actualmente es posible de resolver con técnicas quirúrgicas.
4. Infecciones crónicas o refractarias.
5. Infección por VIH.
6. Neoplasia previa, a menos de 5 años de su tratamiento.
7. Enfermedad psiquiátrica activa.
8. Pobre apoyo social.

---

\* Central no resecable, menos de 2 cm, sin compromiso linfático, exploración negativa y con terapia adyuvante perioperatoria.

### **Referencias**

1. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; 57: 675-88.
2. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1790-800.
3. Newsome P, Allison M, Andrews P, et al. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2012; 61: 484-500.
4. de Lope C, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 1): S75-87.
5. García-Tsao G, Kamath P. Pulmonary vascular complications of liver disease. En: Fallon M, Nevah M, Eds. *Cirrhosis: Current challenges and future directions*. San Francisco, California. AASLD. 2011 págs. 125-33.
6. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-78.
7. Selmi C, Bowlus C, Gershwin M, Coppel R. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377: 1600-9.
8. Boyer T, Sanyal A, García-Tsao G, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal. *Liver Transpl* 2011; 17: 1328-32.
9. Jalan R, Ginés P, Olson J, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-48.



## Epidemiología

La colelitiasis por cálculos de colesterol es una enfermedad de interés permanente en la medicina occidental por su alta prevalencia y por el alto costo que para los sistemas de salud representa. En Chile, esta patología corresponde a un tercio de las intervenciones quirúrgicas anuales, con una tasa de colecistectomía de ~40.000 por año. Se estima que estas tasas están muy por debajo de los estándares internacionales de acuerdo a nuestra realidad epidemiológica. Las prevalencias más altas se observan en poblaciones latinas con ancestro amerindio, siendo particularmente frecuente en Chile, donde se ha demostrado una frecuencia de 38,5 y 17,2% en mujeres y hombres mayores de 20 años, respectivamente. A partir de los 50 años, la frecuencia de colelitiasis es tan alta como 60% en mujeres y cercana al 50% en hombres (Figura 1). Existe en Chile un gradiente étnico en la prevalencia, siendo mayor en nuestras poblaciones originarias (Mapuche), susceptibilidad que se comparte con muchas poblaciones originarias de América.

Dado que la composición de los cálculos biliares es predominantemente de colesterol en poblaciones occidentales (> 85%), y los principales factores de riesgo de esta enfermedad son el sobrepeso/obesidad y estado de resistencia a insulina (pandemia de obesidad donde Chile no es una excepción), se espera que la prevalencia de colelitiasis pueda verse incrementada en las décadas futuras.

## Factores de riesgo

1. *Factores de riesgo no modificables*: Edad, sexo femenino, ancestro amerindio, factores genéticos (heredabilidad).
2. *Factores de riesgo potencialmente modificables*: Obesidad, resistencia insulínica, Diabetes mellitus, baja brusca de peso en obesos mórbidos, vida sedentaria, embarazos frecuentes, colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia, drogas hipolipemiantes (clofibrato).

## Prevención

No existen evidencias universalmente aceptadas que hayan demostrado medidas eficaces de prevención primaria de colelitiasis, pero algunos estudios epidemiológicos han sugerido que las siguientes medidas pudieran disminuir las tasas de colecistectomía y/o la incidencia de litiasis biliar en la población de riesgo:

- Actividad física regular (> 10 h metabólicas equivalentes a la semana).
- Baja de peso lenta en sobrepeso/obesidad (< 1,5 kg/semana).
- Consumo regular de nueces y/o almendras.

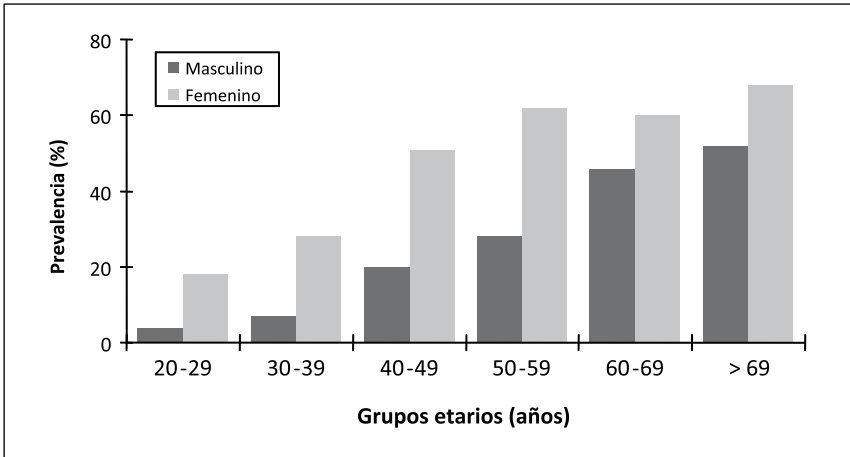


Figura 1. Prevalencia de colestiasis por sexo y edad en poblaci3n hispana chilena (1995).

- Consumo regular de caf3 cafenado.
- Consumo de vitamina C.
- Evitar ingesta de az3cares refinadas o con elevado 3ndice glic3mico.

### Formas de presentaci3n cl3nica

Los datos anamn3sticos, examen f3sico, estudio de im3genes y laboratorio permiten configurar tres etapas de presentaci3n cl3nica: El estado asint3mico, el estado sint3mico, y la etapa de complicaciones (Figura 2).

#### 1. Colelitiiasis asint3mica

La mayor3a de los pacientes con colestiasis (50 a 80%) no tienen s3ntomas espec3ficos atribuibles a esta enfermedad o pueden tener s3ntomas digestivos atribuibles a otras enfermedades digestivas cr3nicas altamente prevalentes como dispepsia y s3ndrome de intestino irritable (*litiiasis asint3mica en pacientes sint3micos*). La tasa de conversi3n de asint3mico a c3lico biliar simple es de 1 a 2% anual en poblaciones anglosajonas, y de 3 a 4% anual en poblaci3n chilena. Complicaciones agudas se desarrollan en 0,1 a 0,3% de los portadores asint3micos por a3o, pudiendo ser mayor esta frecuencia en poblaciones de elevada prevalencia como en Chile.

#### 2. Colelitiiasis sint3mica no complicada (c3lico biliar simple):

El 3nico s3ntoma espec3fico atribuible a colestiasis es lo que denominamos **c3lico biliar**. El c3lico biliar simple es aquella crisis de dolor abdominal de m3s de 15 minutos hasta 4 horas de duraci3n caracterizado por: 1) *localizaci3n*, en epigastrio y/o hipocondrio derecho, que puede irradiarse al dorso derecho; 2) *intensidad*, al menos un episodio debe haber sido intenso limitando la actividad, produciendo dificultad

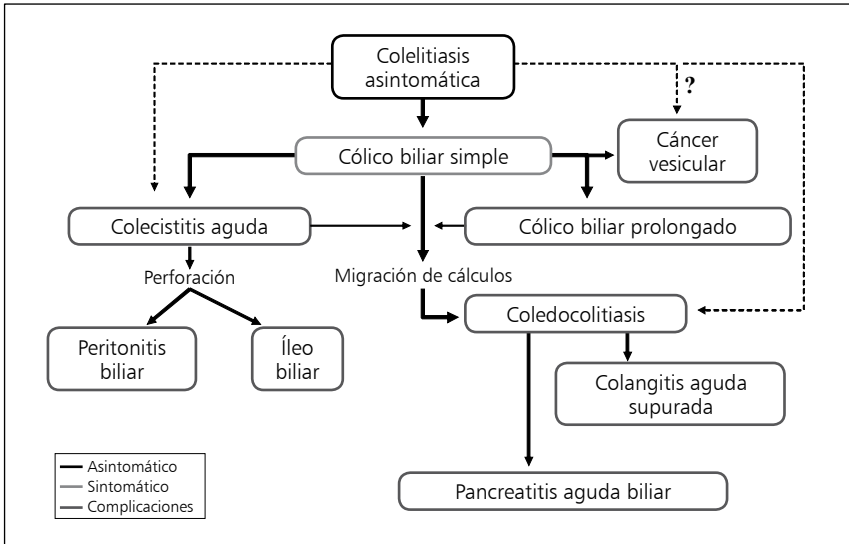


Figura 2. Formas clínicas de presentación de la litiasis biliar.

respiratoria o requiriendo analgésicos. Generalmente se asocia a vómitos que no alivian las molestias y 3) *temporalidad*, aparece 1 a 3 h después de una comida o en la noche y nunca se asocia a diarrea.

### 3. Colelitiasis sintomática complicada

**Colecistitis aguda:** El cólico biliar complicado con colecistitis aguda se caracteriza por ser más prolongado (horas o días); sólo cede parcial y transitoriamente con analgésicos y recidiva de manera precoz. Con frecuencia se acompaña de vómitos, escalofríos y fiebre. A menudo, el dolor ocupa todo el hemiabdomen superior y se irradia en faja al dorso. El examen del abdomen muestra frecuentemente defensa muscular involuntaria o una masa dolorosa en la región vesicular con tope inspiratorio (signo de Murphy). Los exámenes de laboratorio pueden mostrar leucocitosis y desviación a izquierda en el hemograma y algunos signos de deshidratación (BUN elevado). Ocasionalmente puede existir una elevación moderada de amilasa sérica ( $< 1.000$  U/L). Hasta el 25% de los casos de colecistitis aguda presentan ictericia durante su evolución, ya sea por una coledocolitiasis asociada, por la compresión del colédoco por un cálculo vesicular grande enclavado en el bacinete o a una colestasia por endotoxinas bacterianas. Esta complicación constituye una emergencia médica y el tratamiento recomendado es la colecistectomía precoz (dentro de 48 a 96 h), idealmente laparoscópica.

Un cuadro de colecistitis aguda no tratada puede resolverse espontáneamente en aproximadamente el 50% de los pacientes en 7 a 10 días o bien evolucionar al desarrollo de un **empiema** o **perforación** vesicular, excepcionalmente fulminante,

generando una **peritonitis biliar** o más frecuentemente con un plastrón ya establecido, constituyéndose un **absceso perivesicular**. La **fistula biliodigestiva** se establece cuando este plastrón se comunica con el tubo digestivo. El paso de un cálculo grande al duodeno a través de estas fistulas puede conducir a un **íleo biliar**. Todas estas complicaciones son de tratamiento quirúrgico, requiriendo los cuadros infecciosos de tratamiento antibiótico asociado de amplio espectro.

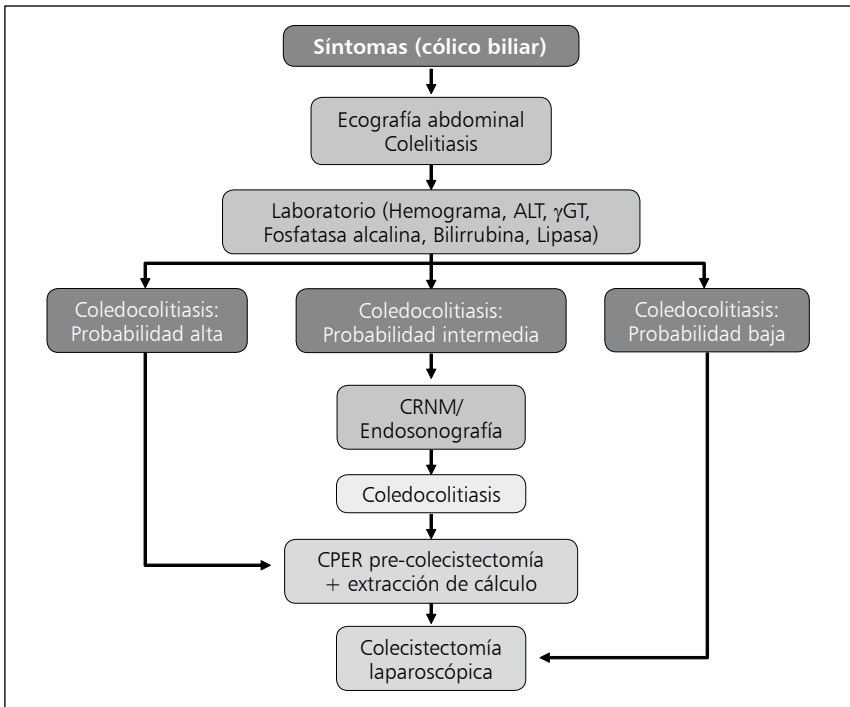
*Coledocolitiasis*: En aproximadamente 5 a 10% de los pacientes con litiasis vesicular sintomática, coexisten cálculos en la vía biliar. La forma clásica de presentación de la coledocolitiasis es la coexistencia de dolor, ictericia, coluria y fiebre. Sin embargo, esta tríada sólo se observa en un tercio de los pacientes. La bioquímica hepática muestra evidencias de colestasia y elevación transitoria de transaminasas que pueden llegar a valores de 500 U/L o más. Desde un punto de vista clínico, **la existencia de ictericia asociada a dolor abdominal tipo cólico biliar debe hacer plantear, como primera posibilidad, una obstrucción de la vía biliar**. A su vez, todo paciente con dolor abdominal tipo cólico biliar asociado a *elevación transitoria* (por sólo 3-5 días) de transaminasas (con o sin hiperbilirrubinemia), tiene como primera posibilidad diagnóstica una obstrucción transitoria de la vía biliar.

*Colangitis bacteriana aguda (o colangitis supurada)*: Al sobrevenir el enclavamiento de un cálculo coledociano en la ampolla de Vater, suele desencadenarse una infección aguda que asciende por la vía biliar pudiendo constituir un cuadro séptico grave. Esta complicación de la litiasis biliar constituye una **urgencia médico-quirúrgica**. Los síntomas más frecuentes de la colangitis supurada son el dolor en el hipocondrio derecho, ictericia y fiebre acompañada por escalofríos (50 a 70% de los casos; *triada de Charcot*). A las pocas horas de evolución aparece un compromiso hemodinámico que puede evolucionar hacia el shock séptico, y alteraciones de conciencia que pueden llegar al coma (10% de los casos). La mortalidad global es de 5%, pudiendo ser de hasta 40% en pacientes con patología asociada.

Otras complicaciones de alta mortalidad de la colelitiasis son la **pancreatitis aguda biliar** y el desarrollo de **cáncer vesicular**, los cuales serán discutidos en otros capítulos.

### Diagnóstico (Figura 3)

*Ecografía Abdominal*: Es el examen de elección para demostrar colelitiasis. Es no invasivo, de bajo costo y permite ver cálculos  $\geq 5$  mm de diámetro con una sensibilidad y especificidad  $\geq$  de 95%. La ecografía nos puede entregar información adicional relevante para la toma de decisiones terapéuticas: tamaño, número y volumen de cálculos, grosor de la pared, presencia de pólipos, distensibilidad y eventualmente función contráctil de la pared vesicular. Sin embargo, se debe tener presente que la ecografía abdominal tiene baja sensibilidad para microlitiasis (cálculos de 1-4 mm), que pueden ser causantes de cólicos biliares y complicaciones como pancreatitis recurrentes y colecistitis “acalculosa”. La endosonografía y/o el examen microscópico de la bilis (mediante sondeo duodenal) pueden detectar microlitiasis con elevada



**Figura 3.** Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de enfermedad litiasica sintomatica.

sensibilidad y especificidad en 70 a 90% de los casos. La ecografía abdominal puede certificar el diagnóstico de *colecistitis aguda*, en 85 a 96% de los casos. Los hallazgos de mayor utilidad son la presencia de cálculo impactado en el bacinete vesicular con una vesícula biliar distendida y con paredes engrosadas ( $> 3$  mm) y con doble halo (70% de los casos). La ecografía puede mostrar signos específicos de obstrucción de la vía biliar como un colédoco dilatado ( $> 6-7$  mm con vesícula *in situ*;  $\geq 9$  ó 10 mm en colecistectomizados) o incluso mostrar una imagen hiperecogénica en su interior sugerente de litiasis, sin embargo esto ocurre en no más del 40% de los casos.

**Colangiografías:** Estas técnicas radiológicas permiten evidenciar cálculos en los conductos biliares principales mediante el uso de medios de contraste que son introducidos directamente a través del hígado (transparietohepática) o más frecuentemente por vía endoscópica en forma retrógrada por la ampolla de Vater (colangiopancreatografía-endoscópica-retrógrada, CPER). Actualmente disponemos de técnicas no invasivas de alto rendimiento, utilizando resonancia nuclear magnética (colangiorensonancia, CRNM) y la endosonografía. Se recomienda que la CPER sea la técnica de elección en pacientes con elevada probabilidad pre-test de coledocolitiasis (vía

biliar dilatada, elevación de bioquímica hepática), ya que el balance riesgo/beneficio la favorece al tiempo que puede ser diagnóstica y terapéutica. Diversos estudios han demostrado que la CRNM y la endosonografía tienen rendimientos similares y son los exámenes de elección en enfermos con una probabilidad pre-test intermedia de coledocolitiasis. Estos exámenes menos invasivos permiten seleccionar a quienes se beneficiarán con una CPER con fines terapéuticos y así evitar exponerlos a riesgos de complicaciones asociadas con esta técnica invasiva (Figura 3).

*Otras técnicas:* La colecistografía oral ha sido desplazada por la ecografía abdominal. Una radiografía simple de abdomen puede ser útil para visualizar cálculos vesiculares calcificados (poco frecuentes), una pared vesicular calcificada (denominada *vesícula en porcelana*) o complicaciones como aire en la vía biliar (*neumobilia* por una fistula bilio-digestiva), o íleo mecánico por obstrucción intestinal producida por un cálculo biliar impactado generalmente en la válvula ileocecal (*íleo biliar*).

## Tratamiento

*Colelitiasis asintomática:* Estudios poblacionales realizados en países de baja prevalencia muestran que los cálculos asintomáticos son benignos y no requieren en general ser tratados desde un punto de vista costo/beneficio. Sin embargo, estos estudios fueron efectuados en la era de la colecistectomía clásica, y no existen estudios RCT comparando colecistectomía laparoscópica *versus* no-cirugía en pacientes con litiasis silente. En Chile, la tasa de conversión de asintomáticos a sintomáticos o complicaciones, es de aproximadamente 5% anual, con una evolución más “agresiva” que en países de baja prevalencia (Nervi F, Miquel JF y cols, datos no publicados). Esto permitiría apoyar una conducta más proclive a la colecistectomía profiláctica en sujetos asintomáticos. Esta tendencia se ve reforzada por la alta prevalencia de cáncer vesicular en nuestra población. Sin embargo, nuestra realidad epidemiológica nos indica que las tasas de colecistectomía en pacientes sintomáticos está muy por debajo de estándares internacionales, y por ahora, los esfuerzos en nuestro país deben estar centrados en solucionar primero oportunamente el problema de todos los litiasis sintomáticos. Esto ha sido reconocido por el Ministerio de Salud de Chile en el programa AUGE “Colecistectomía preventiva del cáncer de vesícula biliar”. Sin perjuicio de lo anterior, existen algunas recomendaciones universalmente aceptadas de colecistectomía en pacientes asintomáticos (ver Tabla 1).

*Colelitiasis sintomática no complicada:* Una vez presentado un cólico biliar simple existe 60-70% de probabilidades que recurra en el futuro próximo (2 años). A su vez, la probabilidad que se convierta en un cólico biliar complicado es 1-5% por año. La colecistectomía laparoscópica electiva, es el único tratamiento definitivo. El uso de antiinflamatorios puede disminuir el riesgo de progresión de cólico biliar simple a colecistitis aguda y se recomienda su uso. Nuestro gobierno ha reconocido la realidad epidemiológica de esta enfermedad y en el año 2007 la colelitiasis fue incorporada a las patologías con garantías AUGE, pero en forma restrictiva: colecistectomía oportuna

en pacientes beneficiarios litíasicos sintomáticos entre 35 y 49 años (con sospecha se tiene acceso a examen diagnóstico ecográfico, y con diagnóstico confirmado, a tratamiento). Se espera que esta intervención garantizada contribuya a disminuir las complicaciones asociadas a litiasis biliar (cáncer vesicular y otras) en las décadas siguiente ([www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)).

*Colecistitis aguda:* El tratamiento de la colecistitis aguda es quirúrgico, excepto en los raros casos en que hay contraindicación quirúrgica absoluta por patología concomitante. Es recomendable el uso de antibióticos aunque no haya evidencia de infección, pues disminuyen las complicaciones. Estudios de RCT recomiendan la colecistectomía laparoscópica precoz (dentro de las 48 a 96 h) como la terapia de elección, dependiendo del grado de competencia del equipo quirúrgico. Efectuar la cirugía más tardíamente se asocia sólo a estadias hospitalarias más prolongadas. La colecistectomía clásica continúa siendo una conducta frecuente y válida en nuestro medio, si se carece de laparoscopia.

*Coledocolitiasis simple:* La historia natural de la coledocolitiasis asintomática difiere universalmente de la coledocolitiasis asintomática, ya que el 75% se hará sintomática en algún momento de su evolución y puede debutar con complicaciones. El objetivo del tratamiento es extraer los cálculos, y la forma como esto se realice dependerá de las condiciones del paciente por un lado, como de los recursos técnicos disponibles en cada centro asistencial.

Si el paciente presenta *coledocolitiasis asociada a coledocolitiasis*, y la presencia de cálculos coledocianos ha sido establecida previo a una intervención quirúrgica, el procedimiento más aceptado es intentar la extracción de los cálculos por vía endoscópica (CPER asociada a papilotomía y extracción endoscópica de cálculos), para luego

**Tabla 1. Indicaciones recomendadas de colecistectomía profiláctica en pacientes litíasicos asintomáticos**

|  |
|--|
| • Coledocolitiasis asociada  |
| • Pólipo vesicular asociado  |
| • Vesícula en porcelana  |
| • Lumen vesicular no visualizado en ecografía (WES)  |
| • Cálculos grandes (> 2,5 cm)  |
| • Volumen de cálculos múltiples > 6 ml   |
| • Antecedentes familiares de cáncer vesicular  |
| • Otras aconsejables: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colecistectomía <i>al pasar</i>, en cirugías abdominales por otras causas (cirugía vascular, gastrectomía, otras)</li> <li>- Detección a edades tempranas de la vida (&lt; 15 años)</li> <li>- Alta ruralidad</li> <li>- Poblaciones con alta incidencia de cáncer vesicular (mapuches)</li> <li>- Temor del paciente a desarrollar cáncer vesicular</li> </ul> |

proceder con la colecistectomía laparoscópica. Si el diagnóstico de coledocolitiasis ha sido establecido durante la colecistectomía (mediante una colangiografía intraoperatoria), se puede programar una extracción diferida de los cálculos coledocianos por vía endoscópica. En algunos centros se realiza coledocotomía laparoscópica, lo que permite realizar ambos procedimientos en un solo tiempo, sin embargo, es una intervención altamente demandante y requiere mayor experiencia. Si no se cuenta con CPER, o el paciente tiene contraindicación para cirugía laparoscópica, se puede resolver ambas condiciones con cirugía clásica, realizando una coledocostomía intraoperatoria para extraer los cálculos; esta alternativa requiere dejar drenaje (sonda-T) en la vía biliar para evitar una complicación postoperatoria (biliperitoneo).

Si el **paciente tiene coledocolitiasis, pero no tiene vesícula biliar *in situ*** (colecistectomía previa), la forma más conveniente de extraer los cálculos de la vía biliar es por vía endoscópica (CPER más papilotomía y extracción de cálculos). Si no es posible extraer los cálculos por CPER (cálculos muy grandes, limitaciones técnicas, etc.) o no se dispone de esta técnica en el centro respectivo, deberá procederse con cirugía clásica abierta. Si no existe evidencia clínica de infección no se recomienda el uso de antibióticos profilácticos previo a la CPER.

Al igual que otras áreas de la medicina, la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica y endoscópica) es un área de rápido desarrollo tecnológico y conceptual, por lo cual las actuales recomendaciones basadas en evidencias serán necesariamente dinámicas y susceptibles de cambios.

*Colangitis aguda:* El tratamiento consiste en medidas de soporte general (cardiovascular, hidroelectrolítico, ácido-base) e inicio de tratamiento antibiótico parenteral (cubriendo gérmenes gram negativos y anaerobios). Se debe drenar la vía biliar infectada dentro de las primeras 72 horas de evolución, ya sea por vía endoscópica (CPER) o cirugía abierta, procedimiento que debe ser realizado en forma urgente si el paciente se presenta con un shock séptico grave o evoluciona tórpidamente con el tratamiento inicial. Si no es posible extraer los cálculos en una primera oportunidad, se puede instalar una prótesis biliar mediante CPER, lo que permite drenar la vía biliar infectada y una vez resuelto el cuadro séptico se puede volver a intentar extraer los cálculos.

## Referencias

1. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 115: 937-46.
2. Amigo L, Zanlungo S, Mendoza H, Miquel JF, Nervi F. Risk factors and pathogenesis of cholesterol gallstones: state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999; 3: 241-6.
3. Ransohoff D, Gracie W, Wolfenson L, Neuhauser DI. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. *Ann Intern Med* 1983; 99: 199-204.
4. Gracie W, Ransohoff D. The natural history of silent gallstones. *N Engl J Med* 1982; 307: 798-800.
5. Attili A, De Santis A, Capri R, Repice Am, Maselli S. The natural history of gallstones: The GREPCO experience. *Hepatology* 1995; 21: 656-60.

6. Friedman G, Raviola C, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 127-36.
7. Hans F. Current management of gallstones. *Sem Liver Dis* 1990; 10: 149-230.
8. Pérez-Ayuso R, Hernández V, González B, et al. Historia natural de la coledocistitis. Incidencia de colecistectomía en un área urbana y una rural mapuche, en la última década. *Rev Med Chile* 2002; 130: 723-30.
9. Lammert F, Neubrand M, Bittner R, et al. S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 971-1001.
10. Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl 1): S124-35.



---

# ENFERMEDADES NO LITIÁSICAS DE LA VÍA BILIAR

---

*Dra. María de los Ángeles Gatica Ureta*

## **Introducción**

La causa más frecuente de enfermedades de la vesícula y vía biliar en nuestro país es sin duda la litiasis. En este capítulo revisaremos las enfermedades no litiásicas, de incidencia francamente menor, cuya importancia radica en el diagnóstico diferencial, lo que permitirá un manejo adecuado y oportuno. Con cierta frecuencia se presentan como cuadros de origen vesicular y/o ictericia obstructiva. Si bien son de resorte del especialista (gastroenterólogo y/o cirujano), todo médico debe conocerlas para una derivación oportuna.

## **Enfermedades congénitas**

### ***Quistes biliares***

Se distinguen varios tipos, del I al V (enfermedad de Caroli) dependiendo de la anatomía. Desde el 2003, se le agrega la presencia de anomalías en la unión pancreático biliar. Lo anterior modifica el abordaje terapéutico.

El quiste coledociano es la malformación congénita más frecuente del tracto biliar, afecta más a asiáticos, sexo femenino y 2/3 de los casos se manifiestan antes de los 10 años. Se presenta como ictericia colestásica los primeros meses de vida, hepatomegalia y masa palpable. Si no es reconocida, progresa a daño hepático crónico. Los pacientes mayores presentan dolor epigástrico e ictericia, o sus complicaciones como colangitis, absceso hepático, cirrosis biliar secundaria y pancreatitis recurrente. El diagnóstico es por imágenes: la ecotomografía es el método de tamizaje (incluso en período prenatal). La tomografía axial computada (TAC) es el examen de elección, y la colangiografía y endosonografía se usan dependiendo del tipo de quiste. El tratamiento de elección es la escisión del quiste y derivación biliodigestiva, por el riesgo de colangiocarcinoma (3%). Si las condiciones anatómicas no permiten la cirugía, se realiza descompresión o drenaje biliar interno con seguimiento periódico.

El quiste biliar tipo V es la dilatación congénita de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad de Caroli). Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por dilatación sacular segmentaria de los conductos biliares intrahepáticos y litiasis secundaria asociada a fibrosis hepática. Produce colangitis recurrente, absceso hepático o complicaciones de hipertensión portal, si predomina la fibrosis. En el diagnóstico la TAC es de elección. El tratamiento es difícil, a menudo resección segmentaria y rara vez trasplante hepático.

## **Enfermedades adquiridas**

### ***Colecistitis aguda alitiásica***

Enfermedad necro-inflamatoria vesicular cuya patogenia es multifactorial y de alta

morbimortalidad. Se produce ectasia e isquemia vesicular con respuesta inflamatoria de la pared, eventual necrosis y perforación. Más frecuente en paciente crítico, en ventilación mecánica, con ayuno prolongado. También puede verse en pacientes ambulatorios con enfermedad vascular avanzada, SIDA y otras infecciones. Su presentación es variable dependiendo de la condición subyacente. El paciente crítico presenta fiebre y leucocitosis inexplicable por esta complicación. Su presentación insidiosa se asocia a frecuente gangrena y perforación. En ocasiones existe ictericia y masa palpable, muy infrecuente en colecistitis litiásica. Lo más importante es la sospecha precoz. La ecotomografía tiene una alta sensibilidad (70-90%) y especificidad de 90%.

El tratamiento debe iniciarse precozmente frente a la sospecha. Tomar hemocultivos e iniciar antibióticos de amplio espectro, cefalosporina de 3ª generación más metronidazol o imipenem. Si no han recibido antibióticos previos, ampicilina/sulfactam o imipenem. La terapia definitiva es la colecistectomía y drenaje de abscesos asociados. En paciente crítico se prefiere la vía laparoscópica en manos muy entrenadas, con conversión oportuna si las condiciones anatómicas favorecen lesión de la vía biliar. En situaciones de extrema gravedad es posible realizar una colecistostomía y drenaje guiado por ultrasonido. Se han reportado casos aislados de drenaje endoscópico transpapilar. La mortalidad varía de 90% en paciente crítico a 10% en paciente extrahospitalario.

### **Colangiopatía en SIDA**

Es un síndrome de obstrucción biliar resultado de una infección, que conduce a estenosis. Con la terapia antirretroviral actual, su incidencia ha disminuido sustancialmente. El organismo más estrechamente asociado es *Cryptosporidium* sp. Otros patógenos incluyen microsporidios, Citomegalovirus y *Cyclospora cayetanensis*. Afecta a pacientes con recuento CD4 bajo 100/mm<sup>3</sup>. Se manifiesta por dolor en hipocondrio derecho y diarrea; fiebre e ictericia son menos frecuentes. En perfil hepático lo habitual es ascenso de GGT y fosfatasas alcalinas, con leve aumento de transaminasas y bilirrubina. Tener presente que las alteraciones de las pruebas hepáticas en SIDA es principalmente secundario a drogas, hepatitis viral alcohólica o neoplasias. La ecotomografía tiene alta sensibilidad y permite un primer acercamiento diagnóstico. La colangiografía endoscópica nos permite además, efectuar terapia de las estenosis. Está indicada fundamentalmente cuando se sospecha estenosis de la papila. El tratamiento médico de la infección causante de la colangiopatía no modifica los síntomas. El pronóstico está dado por la avanzada inmunosupresión de los pacientes susceptibles de presentar este cuadro.

## **Enfermedades parasitarias**

### **Hidatidosis**

La rotura de un quiste hidatídico hacia la vía biliar se traduce en obstrucción biliar que se expresa como cólico biliar, ictericia y colangitis. El diagnóstico se obtiene con imágenes (Ecotomografía, TAC y Resonancia). El tratamiento es quirúrgico.

**Ascariasis**

Puede obstruir la vía biliar. Se obtiene el diagnóstico por imágenes y examen parasitológico en deposiciones. Terapia antiparasitaria y en ocasiones extracción endoscópica.

**Fascioliasis**

Representa la fase obstructiva crónica de la infección con inflamación e hiperplasia intra y extrahepática de la vía biliar. Se manifiesta por cólico biliar recurrente y colangitis, o fiebre prolongada asociada a dolor abdominal, hepatomegalia y eosinofilia. El diagnóstico es serológico (ELISA), junto con parasitológico en deposiciones o aspirado duodenal. Se trata con triclabendazol.

**Alteraciones motoras de la vía biliar-disfunción del esfínter de Oddi (DEO)**

Produce dolor inespecífico hasta el cólico biliar, en casos severos obstrucción y dilatación coledociana, alteraciones bioquímicas de enzimas hepáticas o disfunción del esfínter pancreático con episodios de pancreatitis recurrente. Para el diagnóstico se usa la clasificación de Milwaukee (considerada en criterios de Roma III).

**Clasificación de Milwaukee**

|                 | <b>Biliar</b>  | <b>Pancreática</b>                                  |
|-----------------|--|---|
| <b>Tipo I</b>   | Dolor<br>P. hepático doble o más<br>Vía biliar 12 mm | Dolor<br>Amilasa/lipasa doble o más<br>Wirsung 6 mm |
| <b>Tipo II</b>  | Dolor<br>Alguno de los criterios anteriores          |   |
| <b>Tipo III</b> | Dolor  |   |

El gold standard para el diagnóstico definitivo es la manometría (procedimiento invasivo, con riesgo mayor y no disponible en nuestro medio). Sin embargo, estudios recientes muestran costo-efectividad de esfinterotomía sin manometría cuando el cuadro es claro. Está indicada en diskinesia tipo I. En tipo II discutible (hay test provocativos). No indicada en tipo III.

**Tumores de los conductos hepáticos extrahepáticos**

Mayor incidencia en colangitis esclerosante primaria, quiste coledociano y enfermedad de Caroli. La gran mayoría corresponde a colangiocarcinoma (90%). Síntomas frecuentes son ictericia, prurito, dolor y disminución de peso. Rara vez colangitis. Al examen físico ictericia, signos de grataje y hepatomegalia. El laboratorio muestra un patrón colestásico con hiperbilirrubinemia variable y leve aumento de transaminasas. Puede aumentar Ca 19-9. Es fundamental contar con imágenes, ecotomografía, colangiografía y endosonografía. Esta última nos informa de profundidad, compromiso ganglionar y permite punción con aguja fina en tumores distales de colédoco. En el último tiempo ha aparecido la endosonografía intraductal, que tendría ventajas, pero no obtiene histología. El PET scan, puede detectar lesiones

de 1 cm y además, identificar metástasis ocultas. La mejor oportunidad terapéutica la tienen los tumores distales, operación de Whipple. En los proximales, resección a nivel del hilio hepático y derivación bilio-digestiva. Prótesis biliares en forma paliativa.

### ***Tumores de papila***

Dentro de las neoplasias periampulares es de mejor pronóstico. Produce ictericia con patrón colestásico en perfil hepático. Las imágenes nos orientan al diagnóstico, la endosonografía permite ver profundidad de la lesión y nos orienta hacia resección endoscópica o cirugía.

### **Referencias**

1. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977; 134: 263-9.
2. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. MRCP of congenital pancreaticobiliary malformation. *Abdom Imaging* 2007; 32: 129-33.
3. Takeshita N, Ota T, Yamamoto M, Forty-year experience with flow-diversion surgery for patients with congenital choledochal cysts with pancreaticobiliary maljunction at a single institution. *Ann Surg* 2011; 254: 1050-3.
4. Shapiro M, Luchtefeld W, Kurzweil S, et al. Acute acalculous cholecystitis in the critically ill. *Am Surg* 1994; 60: 335-9.
5. Ryu J, Ryu K, Kim K. Clinical features of acute acalculous cholecystitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 166-9.
6. Nash J, Cohen S. Gallbladder and biliary tract disease in AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 323-25.
7. Chen X, LaRusso N. Cryptosporidiosis and the pathogenesis of AIDS-cholangiopathy. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 277-89.
8. Khan S, Thomas H, Davidson B, Taylor-Robinson S. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-14.
9. Anderson C, Rice M, Pinson C, et al. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 90-7.
10. Berger Z. Disfunción del esfínter de Oddi. *Gastroenterol latinoam* 2001; 12: 121-5.

---

# CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR

---

*Dr. Xabier de Aretxabala Urquiza*

El cáncer de la vesícula biliar es un problema de salud pública en Chile al constituirse en la principal causa de muerte por cáncer en la mujer. La importancia de esta enfermedad en Chile no sólo ha sido reconocida durante las últimas décadas, ya que incluso publicaciones de la década del 40, muestran que en esos años la enfermedad también constituía un problema común.

La incidencia de la enfermedad en nuestro país se calcula a partir de la tasa de mortalidad de la enfermedad, lo que deja de manifiesto la agresividad de esta patología. Sin embargo, debemos considerar que cuando los tumores se detectan en etapas tempranas, es posible lograr sobrevividas superiores al 80% a los 5 años, lo que significaría que la prevalencia de la enfermedad es superior.

## **Diagnóstico**

Debido a que la presencia de síntomas relacionados con la enfermedad se asocia a formas avanzadas de ella, el diagnóstico de formas tempranas sólo es posible mediante el estudio de la pieza de colecistectomía en pacientes intervenidos por patología benigna. El análisis macroscópico y microscópico de áreas de la vesícula biliar permite el diagnóstico no sólo de zonas que pueden contener un tumor accidentalmente descubierto, sino también de áreas que posean alteraciones pre-neoplásicas que obliguen al estudio de la vesícula buscando áreas de tumor asociado. El mapeo completo de la vesícula biliar luego del hallazgo de tumor o lesiones pre-neoplásicas, reviste importancia ya que permite conocer el exacto nivel de infiltración del tumor en la pared vesicular.

Por otra parte, en los pacientes en quienes síntomas como ictericia, dolor y baja de peso hagan sospechar la existencia de tumor, deberán ser estudiados con la finalidad de evaluar la posibilidad del diagnóstico de cáncer de la vesícula y la factibilidad de realizar una resección. Para este fin, tanto la tomografía computada (TAC) como la resonancia magnética permiten evaluar el área comprometida pudiendo clasificar a los pacientes de acuerdo a su potencial resecabilidad.

## **Patogénesis**

La presencia de colelitiasis representa el factor asociado de mayor importancia al cáncer de la vesícula. En Chile la asociación cáncer de vesícula y colelitiasis supera el 95%, a diferencia en lo que ocurre en algunos países de Asia, donde en un porcentaje cercano al 30% no se da esta asociación.

El cálculo actuaría posiblemente como cuerpo extraño sobre la mucosa vesicular, promoviendo la multiplicación del epitelio de la vesícula y sobre éste podría actuar la noxa promotora de la carcinogénesis.

Del análisis sobre la etiología es también posible identificar otros agentes tales como la infección biliar por *Salmonella*, efecto de productos químicos e incluso alimentos. La relación de la presencia de *Salmonella* en la vesícula biliar fue estudiada en Chile, donde se pudo comprobar que esta asociación no era privativa de este agente, sino más bien con la presencia de bacterias en la bilis en general.

Elementos químicos asociados a la enfermedad han sido descritos en países como India, donde se ha asociado la alta incidencia de cáncer vesicular a lo largo del territorio adyacente al Río Ganges, al transporte de elementos químicos que se distribuyen a lo largo de su territorio.

Basado en el promedio de edad en la que el tumor es detectado, fue posible inferir el tiempo estimado que tarda una lesión pre-neoplásica en convertirse en tumor temprano, que sería entre 7 y 11 años. Este período brinda una excelente oportunidad para lograr con una colecistectomía el tratamiento de la enfermedad.

## **Tratamiento**

El manejo de los tumores de la vesícula biliar podemos dividirlo en relación al momento en que se efectúa el diagnóstico.

### ***Diagnóstico pre operatorio***

En general, la existencia de tumores de la vesícula detectados por exámenes de imágenes se asocia a tumores avanzados, en los cuales debe efectuarse un análisis cuidadoso de la posibilidad de efectuar la resección completa del área tumoral. Es bien establecido que la imposibilidad de efectuar una resección R0 no contribuye a lograr una mayor sobrevida. En estos casos, y previo a descartar la posibilidad terapéutica, cabría la evaluación de efectuar algún tipo de terapia de neoadyuvancia tendiente a disminuir el tamaño tumoral y lograr la reseccabilidad de un tumor que originalmente no lo era. Desafortunadamente no existen datos concluyentes sobre los resultados de este tipo de terapia, ya que casi la totalidad de los reportes y recomendaciones provienen del reporte de casos aislados o del empleo de este tipo de terapias en otro tipo de tumores, especialmente colangiocarcinomas o tumores de páncreas.

### ***Diagnóstico intraoperatorio***

En los casos en los que el diagnóstico se efectúa durante el intraoperatorio de un paciente sin sospecha previa de la existencia de tumor, la realización de cualquier terapia requerirá la confirmación histológica de la lesión. En una lesión avanzada, la evaluación intraoperatoria estará fundamentalmente dirigida a conocer el nivel de extensión del tumor. Con esta finalidad, es imprescindible, como primer paso, determinar o no el compromiso de los ganglios para-aórticos. La existencia de compromiso tumoral a este nivel, debe significar la finalización de la intervención, ya que dicha extensión se considera compromiso metastásico a distancia y por tanto deja al paciente fuera de toda opción de curación.

Si la cirugía original es efectuada por un equipo inexperto en cirugía resectiva pancreato-biliar, es posible cumplir con buena etapificación de la enfermedad y derivar

al paciente para que su tratamiento sea completado en otro centro. Este hecho no afectara en ningún caso la calidad del tratamiento oncológico posterior y de hecho, esta opción es preferible a realizar un tratamiento incompleto que pueda comprometer el tratamiento final de la enfermedad.

### ***Diagnóstico post operatorio***

Corresponde al diagnóstico durante el estudio de la pieza de colecistectomía de un paciente intervenido por una patología presuntamente benigna. Debemos solicitar un completo estudio histopatológico de la vesícula, que nos entregue la mayor información relacionada con el nivel de invasión del tumor en la vesícula, y la existencia de factores asociados de mal pronóstico. Luego de conocer lo anterior, es necesaria la etapificación completa del paciente, mediante estudio de imágenes que permitan descartar la existencia de compromiso tumoral fuera de las áreas a resear. La TAC ha sido el método de evaluación de elección en nuestros pacientes, ya que permite una muy buena visión de áreas claves al momento de decidir la resección, tales como los ganglios para-aórticos, los del tronco celíaco, la arteria hepática y las estructuras intraparequimatosas del hígado. El PET-Scan ha comenzado a utilizarse como parte de la evaluación de pacientes portadores de tumores de la vesícula y los resultados de los escasos estudios efectuados muestran una mayor sensibilidad que los obtenidos con TAC. Sin embargo, la detección de compromiso peritoneal sigue siendo un problema no resuelto por el PET Scan.

La cirugía es la clave del manejo del cáncer de la vesícula biliar, la posibilidad de realizar cirugía R0 es la condición necesaria para poder efectuar cirugía resectiva.

La cirugía clásica en un paciente portador de un cáncer de vesícula corresponde a la extirpación del órgano y de las áreas comprometidas o potencialmente comprometidas por el tumor. En general, corresponde a la resección de la zona del lecho vesicular y a la extirpación de los ganglios ubicados en las zonas de drenaje de la vesícula que son los ubicados en el pedículo hepático.

La extirpación de órganos adyacentes o incluir el páncreas y duodeno en una resección formal pancreatoduodenal sólo se justifica con la finalidad de obtener una resección R0, sin embargo los resultados en cuanto a sobrevida cuestionan su indicación. La extirpación de la vía biliar asociada a la disección del pedículo merece ser discutida. La justificación de dicha resección basada en la posibilidad de efectuar una linfadenectomía más completa no parece justificada. Dicha resección sólo se justifica en los casos en los que el borde de sección del conducto cístico es positivo para tumor y cuando es factible efectuar una resección R0.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de la vesícula biliar, variará desde la simple colecistectomía hasta las resecciones ampliadas previamente descritas. La colecistectomía es terapéutica en pacientes con tumores en los que la invasión está restringida a la túnica mucosa. En ellos es posible obtener una sobrevida de más de 90% con este simple procedimiento. En los casos en que la invasión compromete la túnica muscular, existe en la actualidad controversia sobre la necesidad o no de efectuar alguna forma de tratamiento más radical. La posibilidad de encontrar tumor residual en estos pacientes varía según el autor. De esta manera, aquellos que describen un porcentaje mayor de tumor residual, favorecen el realizar algún tipo de cirugía más

extensa que la colecistectomía simple. En este tipo de tumores cobraría importancia el estudio de factores pronósticos que permitan dividir a los pacientes según su riesgo.

En los pacientes en los que la invasión del tumor compromete la túnica subserosa, existe consenso en cuanto a la necesidad de realizar algún tipo de cirugía más extensa que la simple colecistectomía. Este consenso se basa principalmente en el análisis de la presencia de tumor residual o del estudio de las vías de diseminación del tumor más que del análisis de la sobrevida de pacientes. La mayoría de las publicaciones al respecto basan la recomendación del análisis de pacientes reoperados comparados con pacientes sometidos sólo a la simple colecistectomía. Al comparar estos dos grupos de pacientes, es posible observar como aquellos sometidos a la simple colecistectomía presentan una sobrevida estadísticamente inferior *versus* los casos en los que fue factible realizar la resección ampliada. Sin embargo, lo que no siempre se menciona al comentar estos hallazgos, es que los pacientes resecados constituyen un grupo seleccionado de pacientes que pudieron resecarse, en cambio entre los pacientes no resecados, muchos de ellos no habrían podido someterse a la resección por presentar diseminación. De esta manera, el grupo resecado representa un grupo seleccionado de pacientes. Este detalle metodológico debiera tenerse en consideración frente a la decisión de reintervenir un paciente.

En relación al grupo de casos que presentan un tumor con invasión de la serosa o que la invasión comprometa órganos adyacentes, los principios del manejo son los mismos que en los pacientes con tumores menos avanzados, teniendo presente la necesidad de obtener una resección RO para poder realizar la cirugía.

## Cirugía laparoscópica

La cirugía laparoscópica y el manejo del cáncer digestivo fue durante años tema de debate, debido fundamentalmente a la existencia de reportes desfavorables en cuanto a sobrevida de pacientes que eran manejados por esta vía. Los primeros reportes fueron referidos a pacientes que eran sometidos a colecistectomía laparoscópica y que presentaban de manera concomitante un cáncer de la vesícula. En ellos se observó recurrencias tempranas que fueron asociadas directamente al empleo del método laparoscópico

Esta percepción del efecto de la laparoscopia se mantuvo hasta las publicaciones que mostraron la falta de efectos adversos en pacientes sometidos a colectomía por cáncer del colon, luego de lo cual se comenzó a emplear la laparoscopia en el manejo de diferentes tumores digestivos tales como hígado y páncreas, sin embargo, el cáncer de vesícula biliar persistió constituyendo una contraindicación.

La aplicación de la laparoscopia en los pacientes que se someterán a una reintervención por un cáncer de la vesícula, se basa en el hecho de que el órgano portador de la neoplasia ya ha sido extirpado, por lo que la laparoscopia no tendría el efecto adverso potencial que tiene la colecistectomía cuando se efectúa en pacientes portadores de un cáncer vesicular con la vesícula "*in situ*". Al no existir el riesgo de perforación, es factible plantear el método laparoscópico con la finalidad de lograr una completa exploración del abdomen e intentar efectuar la linfadenectomía y la resección del lecho de la vesícula biliar.

## Terapia paliativa

Sin duda, un alto porcentaje de pacientes portadores de un cáncer de la vesícula biliar, se presentará con un cuadro clínico en el cual sólo es factible realizar algún tipo de terapia paliativa. De los signos y síntomas secundarios a este tumor, la ictericia constituye posiblemente el principal a paliar; y es consecuencia de la invasión de la vía biliar por parte del tumor, comprometiendo principalmente la zona del tercio medio de la vía biliar o a nivel de la bifurcación.

Previo a intentar realizar la paliación de la ictericia es necesario conocer la anatomía de la vía biliar, para lo cual la colangiografía por resonancia representa un examen de gran importancia. La visión de la anatomía de la vía biliar permitirá saber con exactitud el nivel en que se encuentra afectada y además, conocer la factibilidad y el tipo de paliación que será indicada.

En relación al empleo de quimioterapia como paliación, durante largo tiempo tanto la falta de drogas con actividad comprobada como la inclusión de diferentes tipos de tumores en los estudios, no permitió obtener resultados válidos. La asociación de Gemcitabina y Oxaliplatino (GEMOX) ha mostrado poseer actividad en este tipo de tumores obteniendo respuestas hasta ahora no observadas con otras combinaciones de quimioterápicos.

## Prevención

Debido a que no es conocido su factor etiológico, no es posible efectuar una prevención primaria, pero el reconocimiento de la colelitiasis como factor asociado, determina la posibilidad de plantear la profilaxis secundaria en los pacientes que la portan.

En nuestro país y dada la importancia de esta patología, a partir del año 2006 se puso en práctica un programa de prevención del cáncer de vesícula, basándose en efectuar colecistectomía a todos los pacientes sintomáticos entre los 35 y 49 años. Este programa se incluye dentro de los programas de garantías explícitas del Ministerio de Salud y su objetivo es disminuir la tasa de mortalidad por cáncer de vesícula en un 25%, basándose en el aumento de las colecistectomías en pacientes de alto riesgo.

## Referencias

1. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012; 6: 172-87.
2. Wistuba I, Gazdar A F Gallbladder cancer lessons from a rare tumor. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 695-706.
3. Andia M, Gederlini A, Ferreccio C. Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile. *Rev Med Chile* 2006; 134: 565-74.
4. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, et al. Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 186-92.

5. Chan S, Poon R, Lo C, Ng K, Fan S. Management of carcinoma of the gallbladder: A single institution experience in 16 years. *J Surg Oncol* 2008; 97: 156-64.
6. Dixon E, Vollmer C, Sahajpal A, et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer. A 12 year study at a North American Center. *Ann Surg* 2005; 241: 385-94.
7. Butte J, Redondo F, Waugh E, et al. The role of PET-CT in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB* 2009; 11: 585-91.
8. Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection. *Ann Surg* 2011; 253: 953-60.
9. de Aretxabala X, León J, Hepp J, Roa I. Gallbladder cancer role of laparoscopy in the management of potentially resectable tumors. *Surg Endosc* 2010; 24: 2192-6.
10. Sharma A, Dwary AD, Mohanti B K, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gallbladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4581-6.

---

# PANCREATITIS AGUDA

---

*Drs. Ricardo Latorre Martin y Carla Mancilla Asencio*

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo y reversible del páncreas. Anatomopatológicamente se observa desde el simple edema de la glándula hasta la necrosis con hemorragia, formación de colecciones líquidas o abscesos pancreáticos. Clínicamente el 80% de los pacientes presenta un cuadro clínico leve, mientras que el resto presenta distintos niveles de gravedad, con una mortalidad que puede alcanzar al 30% en los enfermos con falla orgánica múltiple e infección de la necrosis. En los últimos años hemos asistido a un descenso en la mortalidad de los pacientes más graves, que se explica por los avances en cuidados intensivos generales, el apoyo nutricional y la disminución de intervenciones quirúrgicas precoces. La mortalidad global en el mundo es aproximadamente del 5%.

## **Fisiopatología**

La noxa inicial lleva a una vía final común en que se desencadenan eventos intracelulares y a distancia. Los eventos intracelulares llevan a la autoactivación del tripsinógeno a tripsina, la que activa una serie de proenzimas que inician el proceso digestivo y las alteraciones locales. La activación de diversos mediadores da cuenta de los efectos sistémicos.

## **Etiología**

En la Tabla 1 se describen sistemáticamente las principales causas de la pancreatitis aguda.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en la existencia de dos de tres criterios:

1. Cuadro clínico: presencia de intenso dolor abdominal epigástrico, de carácter permanente, irradiado al dorso o en cinturón, que con frecuencia se acompaña de vómitos y resistencia muscular al examen.
2. Laboratorio: elevación de amilasa y/o lipasa 3 veces sobre el valor normal. La lipasa es más específica y tiene la ventaja de desaparecer más lentamente. El nivel de amilasa o lipasa no tiene valor pronóstico.
3. Imágenes: Ecotomografía o tomografía computada (TAC) de abdomen compatible.

## **Imágenes**

*Ecotomografía abdominal:* Su utilidad radica en la detección de colelitiasis. La sensibilidad para coledocolitiasis alcanza el 50%.

**Tabla 1. Causas de pancreatitis aguda**

|  |
|--|
| 1. Biliar  |
| 2. Alcohol   |
| 3. Idiopática  |
| 4. Obstrucción del conducto pancreático: Tumor, lesión periampular, páncreas divisum |
| 5. Metabólicas: Hipertrigliceridemia, hipercalcemia                                  |
| 6. Infecciosa: Viral, bacteriana, parasitaria  |
| 7. Drogas, toxinas   |
| 8. Trauma  |
| 9. Post colangiopancreatografía endoscópica  |
| 10. Post quirúrgica  |
| 11. Enfermedades vasculares  |
| 12. Genéticas: Mutación tripsinógeno, inhibidor de proteasa, fibrosis quística       |
| 13. Autoinmune   |

*Tomografía computada abdominal:* Es el examen de mayor utilidad en el diagnóstico y estratificación de gravedad. Si bien la TAC se realiza de urgencia, en la mayor parte de los casos ante la duda diagnóstica, se sugiere realizarla después de las 72 horas de evolución, para evitar la subvaloración de la necrosis. La TAC permite también guiar el drenaje percutáneo de colecciones.

*Colangiopancreatografía endoscópica (CPRE):* Su rol actual es terapéutico.

*Resonancia magnética (RNM):* En agudo no ofrece ventajas sobre la TAC. Su rol es en el diagnóstico de coledocolitiasis.

*Endosonografía:* Se considera el examen de mayor rendimiento en la detección de microlitiasis coledociana.

***Evaluación de gravedad***

Factores aislados que se asocian a un peor pronóstico son: edad > de 55 años, índice de masa corporal > de 30, PCR > 200 mg/dl a las 48 h de evolución, glicemia > 250 mg/dl, hematocrito > 44% al ingreso. La elevación de la procalcitonina sugiere infección de la necrosis en fases más tardías.

Los puntajes de gravedad pretenden detectar a los pacientes que se benefician del ingreso a las unidades de cuidados intensivos.

El score BISAP (bedside index for severity in acute pancreatitis) es sencillo de calcular: edad > 60 años, BUN > 25 mg/dl, alteración de conciencia, derrame pleural, presencia de respuesta inflamatoria sistémica. Un score BISAP > 3 se asocia a una mortalidad mayor del 20%.

El índice de severidad en la tomografía computada (CTSI) combina la clasificación de Balthazar con el porcentaje de necrosis (Tablas 2 y 3).

La conferencia de Atlanta de 1992 definió como pancreatitis leve a aquella que no presenta complicaciones locales ni sistémicas y grave a la que presenta:

Tabla 2. Clasificación de Balthazar + Score de necrosis (CTSI)

| Grado | Hallazgos tomográficos                      | Score |
|-------|---|-------|
| A     | Páncreas normal                             | 0     |
| B     | Aumento de tamaño focal o difuso            | 1     |
| C     | Páncreas con inflamación peri-pancreática   | 2     |
| D     | 1 colección intra o extra pancreática       | 3     |
| E     | 2 o más colecciones y/o gas retroperitoneal | 4     |

| Porcentaje de necrosis | Score |
|------------------------|-------|
| 0                      | 0     |
| < 30                   | 2     |
| 30-50                  | 4     |
| > 50                   | 6     |

Tabla 3. Pronóstico según CTSI

| CTSI | Morbilidad | Mortalidad |
|------|------------|------------|
| 0-3  | 8%         | 3%         |
| 4-6  | 35%        | 6%         |
| 7-10 | 92%        | 17%        |

- Falla de uno o más órganos.
- Complicaciones locales (necrosis, pseudoquiste, absceso).
- RANSON  $\geq 3$ .
- APACHE II  $\geq 8$ .

Sin embargo, al considerar estos criterios, se mezclan pacientes de comportamiento clínico muy diverso ya que el factor más determinante del pronóstico es la presencia de fallas orgánicas persistentes (> 48 h). Un análisis retrospectivo de la clínica Mayo muestra que la mortalidad se asocia con la presencia de fallas orgánicas, independiente de las alteraciones locales y de la presencia de necrosis. Actualmente se reconoce un subgrupo de pacientes de gravedad “moderada” que presenta alta morbilidad y estadía hospitalaria prolongada por la presencia de complicaciones locales, pero baja mortalidad.

### Complicaciones locales de la PA

Las colecciones líquidas agudas se presentan precozmente en 30-50% de los casos de PA grave. Se localizan en o cerca del páncreas y carecen de pared. Más de la mitad se resuelven espontáneamente. El pseudoquiste de páncreas corresponde a una colec-

ción de jugo pancreático rodeada por una pared, y requiere más de 4 semanas para su formación. Son estériles, en caso de infección constituyen un absceso pancreático y requiere drenaje. La necrosis pancreática corresponde a un área de parénquima no viable, generalmente estéril. Otras complicaciones son las fistulas, trombosis portal o esplénica, ascitis pancreática, hemoperitoneo.

### **Complicaciones sistémicas**

Distress respiratorio, *shock*, insuficiencia renal aguda, hiperglicemia, hipocalcemia, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía, hemorragia digestiva, hipertensión intra-abdominal (HIA). La HIA se presenta en más del 70% de los pacientes con PA grave y se debe a la presencia de colecciones, íleo, edema visceral y resucitación con fluidos. La HIA empeora el pronóstico y debe tratarse en forma agresiva, pudiendo ser necesario el drenaje por radiología intervencional hasta la laparotomía descompresiva.

### **Tratamiento**

La PA requiere hospitalización por su impredecible evolución. La enfermedad leve requiere ayuno, hidratación parenteral y analgesia parenteral. Se puede comenzar con dipirona (metamizol), AINEs para luego seguir con opiáceos como petidina o fentanilo. No existen evidencias de que la morfina agrave el cuadro. Los antiespasmódicos no son útiles y aumentan el íleo. La supresión del ácido gástrico tampoco es útil. No está indicada la instalación de sonda nasogástrica salvo en casos de vómitos profusos. El uso de inhibidores de la secreción pancreática (somatostatina y octreotide), de inhibidores de proteasa (aprotinina), del antagonista del factor activador de plaquetas (lexipanfant) y de proteína C activada recombinante no han mostrado beneficios.

### **Asistencia nutricional**

Los pacientes con pancreatitis severa y aquellos en quienes se espera un ayuno mayor de 7 días deben recibir asistencia nutricional precoz. El objetivo es llegar progresivamente a un aporte de 25-30 calorías/kg y 1,2 a 1,5 g de proteínas/kg. Actualmente se prefiere la nutrición enteral (NE) que al prevenir la atrofia vellositaria disminuye el riesgo de traslocación bacteriana. La NE debe administrarse por sonda nasoyeyunal. La vía nasogástrica se ha mostrado factible y segura en varias series pequeñas.

La nutrición parenteral está indicada cuando la NE está contraindicada o es mal tolerada. Varios meta-análisis muestran la superioridad de la NE sobre la parenteral en términos de costos, reducción del riesgo de infección, estadía hospitalaria, necesidad de intervención quirúrgica y mortalidad.

### **Antibióticos profilácticos**

Es un tema aún controvertido. Los meta-análisis no muestran utilidad de la profilaxis antibiótica en disminución de la mortalidad ni riesgo de infección de la necrosis.

En la última revisión Cochrane no se encontraron beneficios en el grupo total. El subgrupo de pacientes que recibió profilaxis con betalactámicos tuvo un beneficio respecto de la mortalidad e infección pancreática que no alcanzó significación estadística.

Actualmente no se recomienda el uso de antibióticos profilácticos en PA necrotizante, sino más bien a demanda. En caso de utilizar profilaxis antibiótica, se aconseja considerar a pacientes con necrosis mayor del 30% y utilizar cefalosporinas o quinolonas con metronidazol por períodos menores de 14 días, reservando los carbapenémicos para la infección documentada. Los antibióticos también se encuentran indicados en pacientes sometidos a CPRE de urgencia.

### **Indicación de colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada**

La presencia de colelitiasis, coledocolitiasis o vía biliar dilatada sugiere causa biliar. Las alteraciones del perfil hepático, en particular el aumento de la transaminasa pirúvica sobre 3 veces el valor normal también sugiere etiología biliar. La CPRE está siempre indicada de urgencia (antes de 24 h) en casos de colangitis asociada. La CPRE precoz (antes de 72 h) puede disminuir las complicaciones, principalmente sepsis biliar, sin afectar la mortalidad en pacientes con obstrucción persistente de la vía biliar. En todos los otros escenarios, la CPRE puede diferirse para un momento de mayor estabilidad del paciente.

### **Indicación quirúrgica**

#### ***Precoz (< 7 días)***

Prácticamente no existe indicación a excepción del síndrome compartamental del abdomen, la hemorragia masiva o en casos excepcionales de duda diagnóstica que no fue posible resolver por TAC precoz. Está demostrado que la cirugía precoz empeora el pronóstico. La necrosis estéril evoluciona mejor con tratamiento conservador.

#### ***Después del 10° día***

La necrosis infectada triplica la mortalidad. En estos casos están indicados los métodos de remoción mínimamente invasivos como la radiología intervencional o el drenaje endoscópico. En caso de no ser factible técnicamente o de fracaso de las técnicas mencionadas, la indicación es quirúrgica.

#### ***Cirugía tardía***

Los pacientes con PA biliar tienen indicación de colecistectomía, idealmente antes de 4 semanas. En caso de contraindicación quirúrgica, la CPRE con esfinterotomía es una opción adecuada para la prevención de recurrencia.

### **Pronóstico**

Las formas leves prácticamente no tienen mortalidad y se recuperan sin secuelas. La mortalidad de formas graves es entre 7-10%, y en algunos subgrupos (necrosis extensa infectada, falla orgánica múltiple) puede llegar a 30%. Si el paciente sobre-

vive, la recuperación morfológica y funcional es completa en la mayoría de los casos. Conocer y resolver los factores etiológicos es relevante para evitar brotes repetidos y progresión a pancreatitis crónica.

## Referencias

1. Whitcomb D. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-50.
2. Banks P, Freeman M. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-400.
3. Forsmark C, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2022-44.
4. Bradley E. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta, Ga, September 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90.
5. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.
6. Mirtallo J, Forbes A, McClave S, et al. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-91.
7. van Santvoort H, Besselink M, de Vries A, et al. Early endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Ann Surg* 2009; 250: 68-75.
8. Ke L, Ni H, Sun J, et al. Risk factors and outcome of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2012; 36: 171-8.
9. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD002941.
10. Navaneethan U, Vege S, Chari S, Baron T. Minimally invasive techniques in pancreatic necrosis. *Pancreas* 2009; 38: 867-75.

---

# PANCREATITIS CRÓNICA

---

*Dr. Zoltán Berger Fleiszig*

## **Definición**

La pancreatitis crónica (PC) es una inflamación crónica del páncreas, con destrucción progresiva del parénquima, reemplazado por fibrosis difusa o focal, acompañado por atrofia y desdiferenciación de células acinares, con o sin calcificación. Existe una forma menos común, la pancreatitis obstructiva (PO), que se presenta cuando el compromiso no es de la glándula entera, sino proximal a una obstrucción del conducto pancreático, raramente con calcificación.

## **Prevalencia**

En Europa y Estados Unidos su prevalencia es de 10-30 casos/100.000 habitantes; en América Latina, disponemos de datos sólo de algunos países (México, Brasil), en los que la frecuencia de PC es muy inferior a la pancreatitis aguda (PA). En Chile no existen estudios confiables, pero la PC es considerada como infrecuente, aunque aparentemente el número de casos diagnosticados estaría en aumento, con la accesibilidad más amplia de métodos diagnósticos morfológicos.

## **Epidemiología y etiología**

La PC se asocia, en su mayoría, a consumo crónico de alcohol, considerado como el factor etiológico más importante. Es 2 a 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres, su inicio es después de más de 10 años de consumo de alcohol, entre la cuarta y quinta década de la vida. Sin embargo, se observa PC en una minoría de alcohólicos y, por otra parte, no existe un umbral de toxicidad conocido; ocurre PC probablemente alcohólica en personas con consumo moderado. Entre los factores que aumentan la sensibilidad del páncreas al alcohol está la dieta rica en proteínas y grasas. Por otro lado, la dieta extremadamente pobre en proteínas y la mala nutrición infantil, son factores de riesgo de una forma especial llamada pancreatitis tropical (India, África, Brasil). Más discutido es el rol de una proteína pancreática, la PSP (Pancreatic Stone Protein) o litostatina, cuya ausencia genética o disminución adquirida sería un factor etiológico de la PC.

Es importante destacar que el paso de cálculos biliares a través de la papila es una causa frecuente de PA única o recurrente, eventualmente de PO, pero no de PC. Las anomalías congénitas del páncreas (anular y divisum) raramente se asocian con PC, también son causas más frecuentes de la PA recurrente.

Se ha demostrado una serie de mutaciones ligadas a PC, como la responsable de la PC hereditaria (PRSS1), cuyo resultado es la síntesis de un tripsinógeno catiónico con tendencia a la autoactivación y difícilmente degradable. Se observaron mutaciones

del gen que determina la síntesis del inhibidor de tripsina (SPINK1 = Serine Protease Inhibitor Kazal type 1), cuyo resultado es una disminución del nivel de éste. Se asocia también con la PC una significativamente mayor frecuencia de mutaciones menores del gen de la fibrosis quística (CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). En resumen, se está descubriendo la base genética que podría explicar la tendencia, en ciertos individuos, a desarrollar PC no hereditaria bajo el efecto de otros factores (alcohol).

**La pancreatitis autoinmune (PAI):** ha adquirido importancia en los últimos años. Los conductos son normales o sólo mínimamente dilatados, pueden presentar segmentos estrechos largos. Se puede manifestar también en forma “pseudotumoral”. Se diferencian dos tipos, la pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica (PELP-tipo 1) y la pancreatitis idiopática conducto-destructiva (PICD-tipo 2). El tipo 1, mucho más frecuente, se caracteriza por infiltración linfoplasmocitaria por células IgG<sub>4</sub> positivas, fibrosis periductal, inflamación y obstrucción de las vénulas pequeñas. Se asocia con otras enfermedades autoinmunes, probablemente forma parte de una enfermedad sistémica IgG<sub>4</sub> dependiente, clínicamente tiene la tendencia de recaídas o progresión del daño pancreático en 30% de los casos. En el tipo 2 se observa destrucción de conductos por lesiones granulocíticas epiteliales, considerada como enfermedad específica del páncreas, se asocia sólo con enfermedad inflamatoria intestinal.

La PAI es muchas veces reversible, ambos tipos responden al tratamiento con esteroides y posteriormente no recurren, no evolucionan hacia PC en más del 50%. El diagnóstico diferencial es de gran importancia y puede ser particularmente difícil descartar el tumor de páncreas y evitar la operación. En el tipo 1, se puede encontrar IgG<sub>4</sub> elevada en sangre o en biopsias de otros órganos como estómago, duodeno y particularmente la papila, pero la sensibilidad es relativamente baja. En la TAC (tomografía axial computada) o la RM (resonancia magnética), se observa mayor volumen pancreático, con aumento de ecogenicidad, con un halo hipocogénico, estrechez circunscrita del conducto pancreático, sin dilatación proximal. El diagnóstico definitivo puede requerir biopsia pancreática, preferentemente vía endosonografía.

## Cuadro clínico

El síntoma dominante en muchos casos es el **dolor abdominal**, que se localiza generalmente en el hemiabdomen superior y se irradia al dorso. Puede ser casi permanente, aumentando su intensidad después de comer y el día siguiente a una mayor ingesta de alcohol (“the day after”). Paradójicamente, el efecto inmediato de la ingesta de alcohol es una analgesia potente, lo que dificulta aun más, que el paciente deje de beber. Según los datos del grupo de Ammann, durante la progresión de la destrucción del páncreas, el dolor tiende a disminuir y luego desaparecer (“burned out” pancreas). Las formas avanzadas de PC se caracterizan por **insuficiencia exocrina** (esteatorrea), **endocrina** (diabetes mellitus) y baja de peso. La evolución de la PC puede complicarse con múltiples episodios de PA, eventualmente con pseudoquistes u otras complicaciones locales. En las etapas iniciales, el cuadro clínico es a menudo inespecífico: dolor abdominal y meteorismo.

## Diagnóstico

El diagnóstico precoz de la PC sigue siendo difícil. Todos los exámenes disponibles tienen baja sensibilidad en detectar un daño leve; la función exocrina y especialmente la endocrina, permanecen en rango normal durante largo tiempo, dada la gran reserva funcional del páncreas. Por otro lado, las alteraciones morfológicas iniciales son frecuentemente focales, indetectables o de valor diagnóstico incierto. Los métodos disponibles están resumidos en la Tabla 1.

### I. Pruebas funcionales

- A. Medición de la secreción enzimática y de bicarbonato del páncreas, después de estimulación directa (secretina, colecistoquinina ev) o indirecta (test de Lundh, comida de prueba).
- B. Medición indirecta de la función de enzimas pancreáticas. Al ingerir un sustrato específico de una de las enzimas, los productos de su degradación se determinan en la sangre y/o en la orina.

**Tabla 1. Métodos diagnósticos de pancreatitis crónica**

|  |
|--|
| <p><b>I. Funcional</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Con sondeo duodenal               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prueba de secretina-colecistoquinina</li> <li>2. Test de Lundh</li> </ol> </li> <li>b. Sin sondeo duodenal               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enzimas en deposiciones                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimotripsina</li> <li>• Elastasa*</li> </ul> </li> <li>2. Medición indirecta de función enzimática                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amilolítica - almidón</li> <li>• Lipolítica - Pancreolauryl, esteatocrito, pérdida de grasa (van de Kamer)</li> <li>• Proteolítica - PABA (bentiromida)</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol> |
| <p><b>II. Morfológico</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Ultrasonido               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ecotomografía abdominal</li> <li>2. Endosonografía</li> </ol> </li> <li>b. Diagnóstico radiológico               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rx simple (3 proyecciones)</li> <li>2. TAC</li> <li>3. RNM</li> <li>4. Colangio-pancreato-resonancia (CPRM)</li> <li>5. (Pancreatoscopia virtual por TAC o RM)**</li> </ol> </li> <li>c. Diagnóstico endoscópico               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Colangio pancreatografía retrógrada endoscópica</li> <li>2. Pancreatoscopia**</li> </ol> </li> </ol>   |

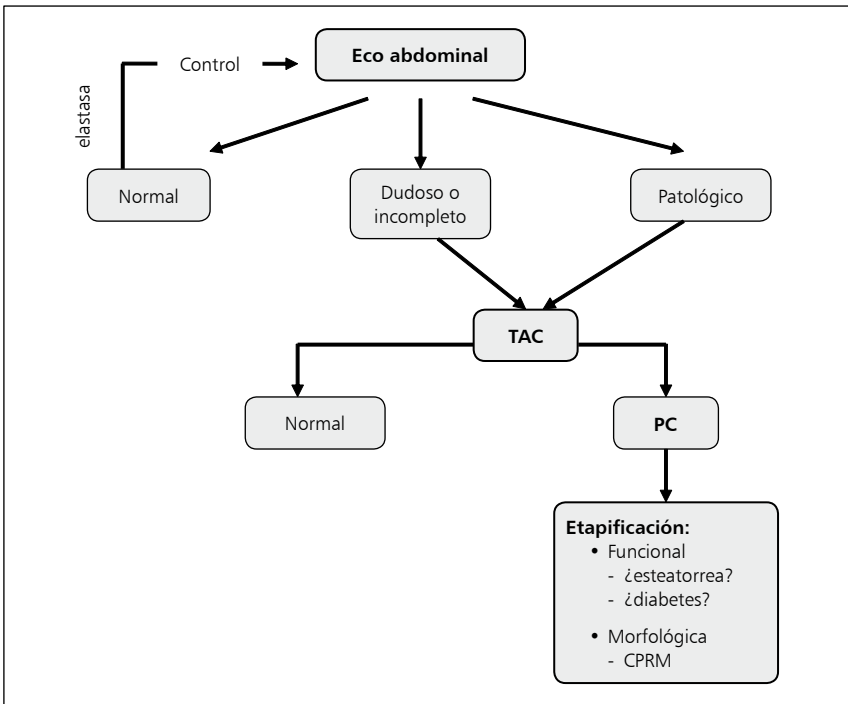
\*Único método disponible libremente y utilizado en Chile. \*\*Uso excepcional en la actualidad.

- C. Medición directa de enzimas u hormonas pancreáticas en sangre o en deposiciones. La medición de elastasa fecal está disponible en Chile, tiene buena sensibilidad y especificidad en demostrar insuficiencia exocrina moderada y severa.

## 2. Exámenes morfológicos

- A1. Ecotomografía abdominal: limitada por meteorismo frecuente y por la ubicación retroperitoneal del páncreas. Sin embargo, es un método no invasivo, que se puede repetir sin riesgo, útil en descartar otras patologías responsables del cuadro clínico y demuestra con gran sensibilidad las complicaciones (coleciones, dilatación de vía biliar, etc.). En las formas avanzadas se observa la dilatación del conducto pancreático y la presencia de calcificaciones.
- A2. Endosonografía: el método más sensible en detectar lesiones incipientes. Sin embargo, es poco accesible, depende de la experiencia del operador y tiene algunos mínimos riesgos.
- B1. Radiografía simple (en tres proyecciones: A-P, lateral, oblicua): puede detectar las calcificaciones en formas avanzadas.
- B2. Tomografía axial computada: sensibilidad > 90% en diagnosticar formas moderadas y severas. Detecta las calcificaciones, las alteraciones del parénquima y en menor grado la dilatación y tortuosidad de los conductos.
- B3. Resonancia nuclear magnética: su sensibilidad es similar o algo superior a la TAC. Además, por la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) se obtienen imágenes de los conductos pancreáticos; su sensibilidad diagnóstica en formas moderadas y severas es comparable a CPRE (Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica), y aparentemente algo inferior en formas leves. Es un método prácticamente sin riesgo.
- B4. Métodos computacionales a partir de imágenes adquiridas por TAC o RNM, en etapa experimental, pero que permiten obtener imágenes del interior del conducto pancreático (pancreatoscopia virtual).
- C1. CPRE: según muchos expertos el “gold standard” en el diagnóstico, pero es un método invasivo y sigue teniendo morbi-mortalidad. Además, no informa el estado del parénquima. Está reservada para los casos que requieren tratamiento endoscópico.
- C2. Con el sistema “madre-hijo”, se puede introducir el pancreatoscopio en el interior del conducto pancreático. Sólo disponible en centros muy especializados.

En la Figura 1 se detalla el algoritmo diagnóstico, en que observamos que el eje es la ecotomografía abdominal, que puede detectar o sospechar la PC en > 70% de las formas avanzadas y moderadas. Si la sospecha clínica persiste con ultrasonido normal, se puede considerar solicitar en primer lugar elastasa fecal, eventualmente en combinación con otra prueba disponible y/o repetir la ecotomografía abdominal en 3-6 meses. Establecido el diagnóstico de PC, es de importancia la etapificación de la enfermedad, caracterización más exacta de insuficiencia exo y endocrina, como de las alteraciones morfológicas de los conductos y la detección de eventuales complicaciones locales.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico en caso de sospecha clínica de PC. CPRM: Colangiografía por resonancia magnética.

## Tratamiento

Al no conocer la etiología, el tratamiento es sintomático. La abstinencia total de alcohol no previene la progresión de la enfermedad, pero disminuye de manera importante las complicaciones y mejora el pronóstico.

### 1. Dolor

Inicialmente se usan analgésicos y/o espasmolíticos convencionales, con o sin enzimas pancreáticas en dosis alta. El dolor incontrolable es la indicación más frecuente de intervenciones invasivas, en primer lugar quirúrgicas (descompresión o resección). El tratamiento endoscópico (esfinterotomía pancreática, extracción de cálculos, prótesis) sólo se justifica en presencia de lesiones ductales avanzadas, si existe una estenosis dominante del conducto Wirsung; o con pseudoquistes crónicos. El bloqueo del plexo celiaco, por cirugía, radiología intervencional o por endosonografía, puede asegurar una analgesia durante 3 a 6 meses. El efecto analgésico de tratamiento con alta dosis de enzimas pancreáticas es discutido, pero prácticamente exento de efectos colaterales.

## **2. Insuficiencia exocrina**

Se puede manifestar por esteatorrea después de la disminución de la síntesis de la lipasa a  $< 10\%$  del nivel original. El objetivo del tratamiento no es la normalización de la pérdida de grasa, sino la recuperación del estado nutricional normal del paciente. Esto se obtiene, casi sin excepción, con las microesferas enterosolventes de enzimas pancreáticas con alto contenido de lipasa; la dosis óptima es 50 a 90.000 Unidades de lipasa con cada comida, dosis difícil de mantener en Chile por su alto costo. La asociación con anti  $H_2$  o bloqueadores de bomba de protones aumenta en algo su efectividad.

## **3. Diabetes mellitus**

Aunque algunos trastornos en la tolerancia a glucosa se observan precozmente, la insuficiencia endocrina manifiesta, generalmente es un síntoma tardío de la PC, precedido por la aparición de la insuficiencia exocrina. Los hipoglicemiantes orales son poco eficientes en su tratamiento por la destrucción progresiva de los islotes pancreáticos. Una vez que se manifiesta la diabetes, en la gran mayoría de los casos debe usarse insulina. Sin embargo, a diferencia de la diabetes “no-pancreática”, no existe alteración en la sensibilidad periférica de las células a la insulina, pero sí, disminución simultánea de la producción de glucagón. Por consiguiente, estos pacientes tienen tendencia a hipoglicemia y requieren dosis más bajas de insulina.

## **4. Tratamiento de PAI**

Se inicia Prednisona, en dosis de 30-40 mg/día y se reduce paulatinamente durante 6-10 semanas. Si no hay mejoría significativa en 2 semanas, el diagnóstico es cuestionable. En caso de recaída, se repite el mismo tratamiento. En algunos casos puede ser necesario mantener un tratamiento permanente, asociado con Azatioprina.

## **PC y otras enfermedades pancreáticas**

### ***Pancreatitis aguda***

La PC a menudo evoluciona con brotes agudos, clínicamente idénticos con PA de otra etiología. Por otra parte, la recuperación completa es de regla en la mayoría de PA, especialmente de etiología biliar. Sin embargo, resultados recientes (genética, histopatología) apoyan nuevamente la antigua teoría de que la PC, en ciertos casos, sería la consecuencia de brotes recurrentes de PA (secuencia necrosis-fibrosis). La pancreatitis hereditaria es de gran importancia teórica, la autoactivación incontrolable del tripsinógeno mutado produce múltiples brotes agudos que finalmente lleva al desarrollo de una PC con calcificaciones y cálculos pancreáticos. El seguimiento regular de los pacientes con PA alcohólica, idiopática o recurrente puede permitir un diagnóstico más precoz de la PC.

### ***Cáncer de páncreas***

Si bien la PC aumenta 2-3 veces el riesgo de desarrollar cáncer pancreático, es responsable de una minoría de ellos; salvo en la pancreatitis hereditaria que tiene 40-50% de posibilidad de transformación maligna. Por el otro lado, el cáncer ductal de

páncreas produce una pancreatitis obstructiva, que puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad maligna.

### ***Pronóstico***

En la PC la esperanza de vida es inferior al de una población normal, debido a sus complicaciones, intervenciones endoscópicas, quirúrgicas y enfermedades asociadas. Por otra parte, evitando los tóxicos conocidos (alcohol), el tratamiento adecuado de insuficiencia exocrina y endocrina, junto con los métodos menos invasivos para la terapia de las complicaciones, permiten una calidad de vida más cercana a lo normal.

La **Fibrosis Quística (FQ)** provoca la destrucción del parénquima pancreático por un mecanismo distinto; esta enfermedad no se describe generalmente como una forma de pancreatitis crónica, aunque la consecuencia nutricional es idéntica. Las mutaciones del gen del CFTR interfieren con su función; las más de 1.600 mutaciones identificadas se clasifican en 5 grupos: los dos primeros se traducen en ausencia total de la función del CFTR y las 3 restantes en alteraciones de diferente gravedad de su función. Como consecuencia de estas alteraciones, el volumen de la secreción pancreática disminuye dramáticamente, su viscosidad aumenta y obstruye a los ductulos pequeños. Junto con la obstrucción, se produce la destrucción de las células acinares con atrofia y fibrosis del parénquima pancreático. En los dos primeros grupos de mutaciones y también en la mayoría de las del tercer grupo, se desarrolla una insuficiencia pancreática exocrina, mientras en los grupos IV y V, la gravedad del compromiso pancreático depende de la intensidad del defecto de función de CFTR y el daño pancreático es menor. El compromiso pulmonar determina la gravedad, el pronóstico y la calidad de vida en la FQ; sin embargo, puede existir además, compromiso de otros órganos digestivos, dando alteraciones en la función secretora de epitelio biliar, con cambios inflamatorios focales que pueden llevar a una cirrosis biliar. Por el mismo defecto genético, existe tendencia a formar cálculos (colelitiasis y coledocolitiasis). En estos casos se aconseja el uso de ácido ursodeoxicólico con mejoría de las pruebas hepáticas, pero sin detener la progresión de la enfermedad. El tratamiento de la insuficiencia pancreática mejora la sobrevida de los pacientes.

Existe una patología intestinal extremadamente infrecuente, todavía no observada en Chile, la “colopatía fibrosante”, considerada una consecuencia de la terapia de sustitución con dosis muy alta de enzimas pancreáticas.

La sobrevida de FQ ha mejorado en Chile, aunque todavía muy por debajo de los resultados obtenidos en los países desarrollados.

### **Referencias**

1. Etemad B, Whitcomb D. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
2. Martínez J, Abad-González A, Aparicio J, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis) *Pancreatology* 2013; 13: 8-17.

3. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio J, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment). *Pancreatology* 2013; 13: 18-28.
4. Valenzuela J. Enfermedades del páncreas. En Valenzuela J, Rodés J. *Gastroenterología y Hepatología (Tomo I)*, Mediterráneo, Santiago. 1996, págs. 423-61.
5. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 507-11.
6. Dumonceau J, Delhay M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2012; 44: 784-800.
7. Ammann R, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1132-40.
8. DiMagno, M, DiMagno E. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 523-31.
9. Lowenfels A, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7.
10. Sah R, Chari S. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14:95-105.

# NEOPLASIAS QUÍSTICAS DE PÁNCREAS

*Dr. Guillermo Watkins Sepúlveda*

## Historia

A principios del siglo XIX, se clasifican las lesiones quísticas del páncreas en quistes infecciosos, hemorrágicos, de retención y pseudoquistes. En 1830, Beust publicó un quiste pancreático neoplásico. Friedenwald y Cullen publicaron, en 1926, la transformación maligna de tres neoplasias quísticas drenadas con anterioridad. Luego, Lichtenstein en 1929, publicó la “transformación” de un cistoadenoma en un cistoadenocarcinoma. El mismo año, se diferencian por primera vez los tumores macroquísticos (con epitelio de recubrimiento cilíndrico) de los tumores microquísticos (con epitelio de recubrimiento cuboide). Sólo en el año 1978, Compagno and Oertel, caracterizan las lesiones quísticas serosas y mucinosas; y en 1982 Ohashi describe la neoplasia papilar intraductal mucinosa.

## Epidemiología

Aproximadamente el 30% de las lesiones quísticas del páncreas son verdaderas Neoplasias Quísticas de Páncreas (NQP), el 70% restante son quistes inflamatorios (pseudoquistes).

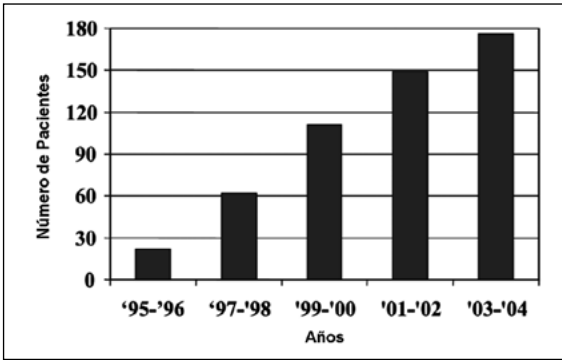
El pseudoquiste puede presentarse con imágenes similares a las NQP, pero es una entidad diferente. Se desarrolla como una complicación de la pancreatitis aguda o crónica, sus paredes están formadas por tejido inflamatorio y por tejido de órganos adyacentes. No existe un verdadero epitelio y por ello no tienen un potencial maligno. Su tratamiento, cuando lo requiere, es el drenaje hacia el tubo digestivo, método que no es posible plantear en las NQP.

La incidencia de las NQP ha aumentado en estos años así como ha sufrido un mejor diagnóstico por imágenes radiológicas. Lo mismo sucede con el incremento de las resecciones quirúrgicas. Las NQP malignizadas representan el 1% de los tumores malignos del páncreas.

El reporte nacional de egresos hospitalarios muestra una tendencia en ascenso como se aprecia en el Gráfico 1. Es necesario hacer notar que las cifras absolutas reportadas pueden ser más elevadas que las reales debido a la falta de diferenciación de las lesiones quísticas inflamatorias que incluyen también pseudoquistes operados.

Al analizar la evolución del diámetro de la lesión quística al momento del diagnóstico, según publicaciones nacionales e internacionales, es posible apreciar la tendencia al diagnóstico más precoz de las NQP, con diámetros promedios mayores de 4 cm en la década de 1990 y menores de 3 cm en los años 2000.

El diagnóstico precoz es concordante con el hecho de que se diagnostiquen una mayor proporción de NQP en etapa asintomática; en la década de 1990, más del 30% eran sintomáticos, en cambio esta cifra baja a aproximadamente 15% para los años 2000.



**Gráfico 1.** Diagnóstico de las NQP en Chile según egresos hospitalarios.

Se estima que en una resonancia nuclear magnética (RNM) de abdomen, indicada por cualquier causa, el hallazgo de NQP es de 10 a 12%.

### Clasificación de las NQP

Existen diversas clasificaciones, una es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se muestra en la Figura 1.

Dada la complejidad de esta clasificación, se han desarrollado otras más simples. Sobre la base de la frecuencia de lesiones encontradas se ha popularizado una clasificación abreviada:

1. Cistoadenoma seroso (SCN).
2. Neoplasia quística mucinosa (MCN).
3. Neoplasia papilar intraductal mucinosa (IPMN).
4. Neoplasia quística infrecuente.

En la Tabla 1 se observan la prevalencia de cada una de las NQP

### Clínica de las NQP

Las NQP son asintomáticas en 37 a 75%. En los pacientes sintomáticos, la manifestación más frecuente es el dolor abdominal (65-73%), le siguen la pérdida de peso (30-40%), pancreatitis aguda (28-37%), ictericia (15-20%) y masa palpable (2-8%). El dolor abdominal es un síntoma difícilmente evaluable e inespecífico: la mayoría de los estudios por imagen se realizan por algún tipo de dolor, probablemente independiente de la lesión.

### Diagnóstico

El diagnóstico se establece con imágenes radiológicas iniciales como la ecotomografía abdominal y la tomografía axial computada de abdomen. En caso de requerir mayores precisiones, para caracterizar la NQP en estudio, se puede recurrir a los medios diagnósticos de segunda línea que pueden ser:

| I. Tumores primarios   | II. Tumores Secundarios   |
|--|---|
| <p>A. <i>Páncreas exocrino</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Benigno               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Cistadenoma seroso</li> <li>b. Cistadenoma mucinoso</li> <li>c. Adenoma mucinoso papilar intraductal</li> <li>d. Teratoma quístico mucinoso</li> </ol> </li> <li>2. "Bordeline" (incierto potencial maligno)               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Tumor quístico mucinoso con moderada displasia</li> <li>b. Tumor mucinoso papilar intraductal con displasia moderada</li> <li>c. Tumor sólido pseudopapilar</li> </ol> </li> <li>3. Maligno               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Adenocarcinoma ductal</li> <li>b. Carcinoma indiferenciado (anaplásico)</li> <li>c. Cistadenocarcinoma seroso</li> <li>d. Cistadenocarcinoma mucinoso:                   <ol style="list-style-type: none"> <li>no invasivo o invasivo</li> </ol> </li> <li>e. Carcinoma mucinoso papilar intraductal:                   <ol style="list-style-type: none"> <li>no invasivo o invasivo</li> </ol> </li> <li>f. Cistadenocarcinoma de células acinares</li> <li>g. Carcinoma sólido papilar</li> </ol> </li> </ol> <p>B. <i>Páncreas endocrino</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tumores de islotes celulares funcionantes y no funcionantes</li> </ol> | <p>A. <i>Tumores quísticos del páncreas exocrino</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pseudoquiste</li> <li>2. Quiste congénito</li> <li>3. Quiste linfioepitelial</li> <li>4. Quiste endometrial</li> <li>5. Quiste de retención</li> <li>6. Quiste parasitario</li> <li>7. Quiste de pared duodenal paraampular</li> <li>8. Quiste enterógeno</li> </ol> |

**Figura 1.** Clasificación de la OMS para las NQP.

**Tabla 1. Prevalencia relativa de las NQP**

| Tipo de NQP                                   | Prevalencia % |
|---|---------------|
| Neoplasia quística serosa (SCN)               | 32 - 39       |
| Neoplasia quística mucinosa (MCN)             | 10 - 45       |
| Neoplasia papilar intraductal mucinosa (IPMN) | 21 - 33       |
| Neoplasia sólida pseudopapilar                | < 10          |
| Neoplasia endocrina quística                  | < 10          |
| Adenocarcinoma con degeneración quística      | < 1           |
| Cistadenocarcinoma acinar                     | < 1           |

- RNM de abdomen con colangiografía: permite ver la relación de la NQP con el conducto pancreático.
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: de rendimiento comparable a la RNM, permite confirmar la comunicación del quiste con el conducto pancreático y eventualmente observar la salida de mucus a través de la papila (signo de "fish-eye").
- Endosonografía: que permite una mayor precisión anatómica.

Como estudio complementario secundario se puede practicar una punción citológica (mucina, amilasa, antígeno carcinoembrionario-CEA y CA19-9). El comportamiento de estos parámetros se observa en Tabla 2.

**Tabla 2. Valores de amilasa y CEA en el contenido líquido según tipo de NQP**

|              | AMILASA | CEA |
|--------------|---------|-----|
| SCN          | ↓       | ↓   |
| MCN          | ↓       | ↑   |
| IPMN         | ↓↑      | ↑   |
| Pseudoquiste | ↑       | ↓   |

Las dudas clínicas en una NQP, están relacionadas con la caracterización de qué tipo de NQP se trata y de si la lesión es benigna o maligna. Además, en caso de lesión benigna, interesa conocer el potencial de transformación maligna en función del tiempo y a su vez ponderarlo con el riesgo quirúrgico. La punción diagnóstica, análisis del contenido líquido y citología puede ayudar en el diagnóstico diferencial. La presencia de mucina es diagnóstica para una lesión mucinosa. Células cuboides apoyan el diagnóstico de SCN. Amilasa baja excluye el diagnóstico de pseudoquiste pancreático, pero no diferencia entre lesiones serosas o mucinosas, ya que estas últimas tienen valores bajos o altos. Un CEA alto habla a favor de una lesión mucinosa aunque no diferencia entre una lesión benigna o maligna. Aún más inespecífico es el CA 19-9 que no permite diferenciar entre lesiones inflamatorias, quistes benignos o malignos.

### Neoplasia quística serosa (SCN)

Son frecuentes y en algunas series pueden llegar a representar hasta el 50% del total de NQP. Inicialmente son clasificados como “cistoadenomas”, lo que no permitía diferenciarlos de los mucinosos. Se diferenciaron a partir de 1978 y también se los conoce como adenomas microquísticos. Son más frecuentes en mujeres (65%), con una edad promedio de 62 años y la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Los síntomas son inespecíficos en el 60% de los casos (dolor abdominal, dispepsia) y en el examen físico puede existir una masa palpable. Rara vez se observa ictericia, pérdida de peso o melena. Pueden alcanzar gran volumen, pero es rara la sintomatología por “efecto de masa”. Las imágenes características se detectan en 90% de los casos (áreas quísticas pequeñas múltiples “en panal de abeja”, escara central estrellada y/o calcificada y un estroma hipervascularizado). Su localización más frecuente, pero no exclusiva, es la cabeza de páncreas. Su potencial de malignización es cercano a cero.

### Neoplasia mucinosa quística (MCN)

Se los conoce como neoplasia macroquística y son NQP frecuentes. Tienen un alto potencial maligno. Afectan al sexo femenino prácticamente en forma exclusiva,

con una edad promedio de 53 años. El diagnóstico histológico de certeza está dado por la presencia del epitelio mucinoso rodeado de un estroma “ovárico”. Producen síntomas más frecuentemente que en la SCN (dolor y masa palpable). Son benignos en 65% de los casos, *borderline* en 30% y malignos menos del 10%, por lo que se considera una lesión premaligna. En general, son lesiones únicas que se ubican más frecuentemente en el cuerpo y la cola del páncreas, produciendo una imagen quística de diferente tamaño, con áreas sólidas, septos y a veces calcificaciones. La calcificación generalmente periférica de la lesión aumenta la sospecha de malignidad. Puede llegar a desplazar el conducto pancreático.

### Neoplasia papilar intraductal mucinosa (IPMN)

Su caracterización es reciente. Se las ha denominado de varias maneras (ectasia mucinosa ductal, tumor hipersecretor de mucina, adenomatosis vellosa mucinosa, etc.). Existen dos subclases de IPMN según su origen: del conducto pancreático principal y de los conductos secundarios. Si se encuentra en el conducto pancreático principal produce una acentuada dilatación del conducto de Wirsung, especialmente si se ubica en la cabeza del páncreas, llegando a formar un gran tapón de mucina. La dilatación difusa del conducto pancreático principal la hace difícil de diferenciar de una pancreatitis crónica. Las irregularidades de las paredes del conducto pancreático dilatado, la ausencia de calcificaciones y la progresión rápida orientan a IPMN. Los síntomas son semejantes a la pancreatitis crónica (dolor crónico), en ausencia de factores predisponentes (alcohol, historia familiar). El tipo histológico más frecuente es tipo pancreatobiliar y el menos prevalente es el tipo oncocítico. Esta lesión es maligna en el momento del diagnóstico en muchos casos y si no, la tendencia de malignización en corto tiempo es muy alta.

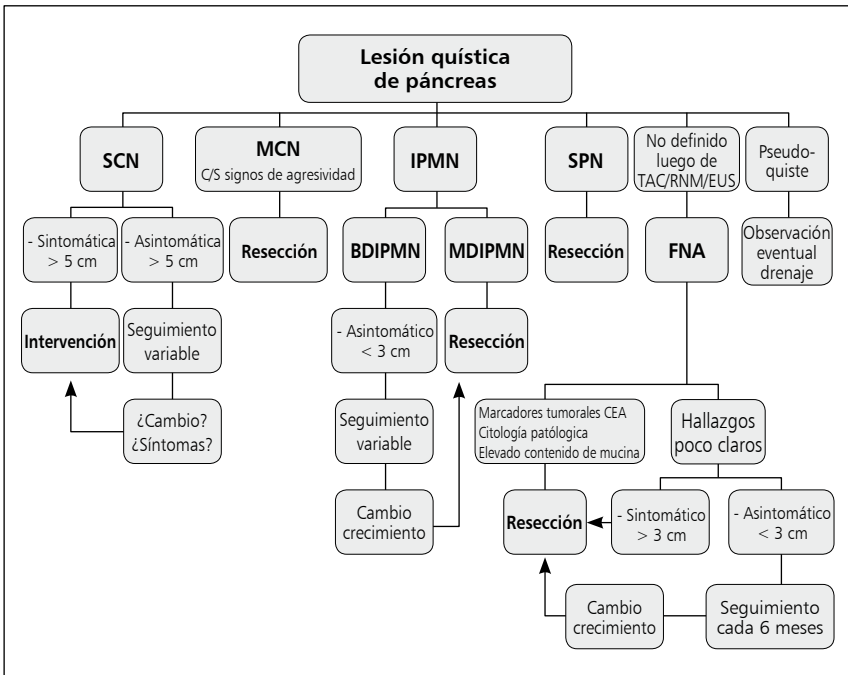
Los IPMN de conductos secundarios en muchos casos son múltiples y asintomáticos. Presentan un ascenso de incidencia “epidémico” (ambiental o genético). Es más frecuente en hombres y de edad entre los 65 y 74 años. El tipo histológico más frecuente es el tipo gástrico, raramente tipo intestinal; su tendencia a la malignización es relativamente baja, su pronóstico es generalmente bueno. Desgraciadamente, es difícil determinar con exactitud el riesgo de malignización sólo por las imágenes. Son orientadores de malignidad el compromiso (dilatación) del conducto pancreático principal, la presencia de nodulaciones en la pared y diámetro mayor de 3 cm. Las pequeñas lesiones con crecimiento anual < 2 mm tienen buen pronóstico; por el contrario, un crecimiento rápido señala riesgo alto de transformación maligna. Las lesiones de los conductos secundarios pueden ser múltiples, generalmente pequeñas.

### Tratamiento de las lesiones quísticas

Las NQP se pueden observar u operar. La decisión es compleja y debe valorar aspectos clínicos (síntomas), radiológicos (imagen característica, ubicación y tamaño), elementos auxiliares (punción) y el riesgo quirúrgico del paciente. Las NQP

sintomáticas son de resolución quirúrgica debido a que hasta en 40% son malignas, independientemente de su tamaño. Además, son de resolución quirúrgica las NQP que tienen sospecha o confirmación de MCN o IPMN de conducto principal. El seguimiento está indicado en las lesiones asintomáticas, menores de 3 cm, sin compromiso ni dilatación del conducto principal, aun sin saber el diagnóstico exacto y las lesiones con diagnóstico certero de SCN, incluso si su diámetro es mayor de 3 cm. El seguimiento se efectúa practicando la RNM. La frecuencia de control depende de las características iniciales de la lesión y su variación durante el seguimiento: el primer control se realiza generalmente en 6 meses, luego en periodos más largos. El estudio de segunda línea (endosonografía, punción diagnóstica) está indicado en pacientes con riesgo quirúrgico que no cumplen las condiciones de observación (síntomas, sospecha de MCN o IPMN, tamaño mayor de 2 cm). Se podrá optar por la observación si en estudio de segunda línea orienta a SCN. En caso contrario (sospecha de MCN o IPMN, presencia de células mucinosa o mucina, CEA elevado) se deberá optar por la resección quirúrgica.

El manejo de las NQP se detalla en el siguiente algoritmo.



**Algoritmo.** SCN: Neoplasia quística serosa. MCN: Neoplasia quística mucinosa. IPMN: Neoplasia papilar intraductal mucinosa. BDIPMN: Neoplasia papilar intraductal mucinosa de rama secundaria. MDIPMN: Neoplasia papilar intraductal mucinosa de rama principal. SPN: Neoplasia sólida pseudopapilar. FNA: Punción con aguja fina.

## Referencias

1. Barreto G, Shukla P, Ramadwar M, Arya S, Shrikhande S. Cystic tumours of the pancreas. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 259-66.
2. Li B, Minnard E, Nava H. Cystic neoplasms of the pancreas-a review. *J La State Med Soc* 1998; 150: 16-24.
3. Gasslander T, Arnelo U, Albiin N, Permert J. Cystic tumors of the pancreas. *Dig Dis* 2001; 19: 57-62.
4. Spinelli K, Fromwiller T, Daniel R, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004; 239: 651-7.
5. Sarr M, Kendrick M, Nagorney D, et al. Cystic neoplasms of the pancreas: benign to malignant epithelial neoplasms. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 497-509.
6. Brugge W, Lauwers G, Sahani D, Fernández del Castillo C, Warshaw A. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004; 351: 1218-26.
7. Sakorafas G, Sarr M. Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 507-35.
8. Zamboni G, Klöppel G, Hruban R, Longnecker D, Adler G. Mucinous cystic neoplasms on the pancreas. En *Pathology and genetics tumours of the digestive system*. World Health Organization classification of tumours. Eds. Hamilton S, Altonen A. IARC Press; Lyon: 2000; págs 234-40.
9. Lim S, Alasadi R, Wayne J, et al. Preoperative evaluation of pancreatic cystic lesions: cost benefit analysis and proposed management algorithm. *Surgery* 2005; 138: 672-9.
10. Oh H, Kim M, Hwang C, et al. Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 229-39.



---

# CÁNCER DE PÁNCREAS

---

*Drs. Ricardo Rossi Fernández y Rodrigo Valderrama Labarca*

## **Introducción**

De los tumores que pueden afectar a la glándula pancreática, el adenocarcinoma constituye el 90% de los casos. La incidencia de otros tipos de tumores es menor y entre ellos están los de naturaleza quística (ver capítulo Neoplasias quísticas del páncreas), los tumores neuroendocrinos, el linfoma, y las metástasis de tumores de otro origen.

El adenocarcinoma de páncreas es una enfermedad con una incidencia baja, pero en aumento y con una mortalidad muy elevada. Representa el 3% de todos los cánceres y es la cuarta causa de fallecimientos por cáncer.

La cirugía es el único tratamiento con posibilidades curativas. Sin embargo, aproximadamente el 50% de los pacientes presentan, en el momento del diagnóstico, una enfermedad metastásica y alrededor de 40% enfermedad localmente avanzada e irresecable. Entre 10 a 20% de los pacientes con cáncer de páncreas (CP) tienen una enfermedad limitada y resecable. De este pequeño porcentaje, en los que se logró una resección macroscópicamente completa, la mediana de supervivencia es de 13 a 23 meses, con una probabilidad de sobrevida a 5 años entre 5 y 15%.

En los últimos años, se han producido avances en la biología molecular, el diagnóstico, el estadiaje y el tratamiento en pacientes con tumores en etapa temprana y avanzada. Sin embargo, muy poco se ha avanzado en la prevención y en el diagnóstico en una etapa temprana.

## **Epidemiología**

En el desarrollo del CP, desde sus etapas iniciales hasta su progresión, intervienen factores ambientales y genéticos que interactúan entre ellos de forma muy dinámica. La guía clínica de la European Society for Medical Oncology publica que el CP es el décimo cáncer más frecuente en Europa. Corresponde al 2,6% de los cánceres que afectan a ambos sexos, es la octava causa de muerte por cáncer, con 65.000 muertes por año. La incidencia en el hombre es de 8,7 a 7,3 y en la mujer entre 5,7 y 4,5 por 100.000 habitantes/año; la que se incrementa con la edad: de 1,5/100.000 habitantes/año entre los 15 y 44 años a 55/100.000 en mayores de 65 años.

Las tasas de incidencia corregida y mortalidad en Chile (GLOBOCAN 2002) son de 5,7 y 5,5 por 100.000 habitantes/año, respectivamente; y la mortalidad global por CP en 2008 es 6,3 por 100.000 (Ministerio de Salud en [www.redsalud.gov.cl](http://www.redsalud.gov.cl)). Los casos reportados son de 394 (2002) y 1.060 (2008), probablemente subestimados por declaración deficiente. En Argentina se reportan 1.748, con tasas ajustadas de incidencia y mortalidad de 8,8 y 8,1 por 100.000 habitantes/año, respectivamente.

Desde una perspectiva epidemiológica el CP es una enfermedad infrecuente, pero aún muy letal. Afecta principalmente a una población mayor de 65 años y de sexo masculino. El riesgo de desarrollar un CP antes de los 55 años es 50 veces menor al compararlo con una población mayor de 65 años.

## **Patogenia**

### ***Genética en el cáncer de páncreas***

Entre 5 a 10% de los pacientes con CP tienen una historia familiar de la enfermedad. En algunos pacientes, el CP se desarrolla como parte de un síndrome de predisposición al cáncer en que se conocen alteraciones genéticas de la línea germinal. El riesgo de CP es 57 veces más alto en las familias con cuatro o más miembros afectados, en comparación con familias sin este cáncer. Es conocido que entre las alteraciones genéticas involucradas en el desarrollo y la progresión del CP se encuentran las mutaciones en oncogenes como el K-ras y deleciones en genes supresores de tumores como el p53.

### ***Factores de riesgo***

Se dividen en factores de riesgo hereditario, no hereditario y ambientales.

#### ***1. Factores de riesgo hereditario***

Estudios sugieren que entre el 3 y 16% de los pacientes con CP tiene un síndrome genético conocido que los predispone a la enfermedad o un fuerte historial familiar. Los factores hereditarios pueden predisponer al CP directa o indirectamente como es el caso de pancreatitis crónica hereditaria. El papel de la agregación familiar y/o de los factores genéticos son aspectos importantes donde se podría avanzar en el diagnóstico CP en etapa precoz. Entre 5 y 10% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas tienen un familiar de primer grado que ha sufrido de esta neoplasia. En varios estudios de cohortes y de casos y controles de los linajes familiares, el riesgo de desarrollar un CP en una persona con antecedentes familiares es entre 1,5 y 13 veces más que una población sin historia familiar. El riesgo sería especialmente alto para los integrantes de familias con un caso de CP de aparición temprana (menores de 50 años). En estas familias el tabaquismo parece contribuir al riesgo de desarrollar un CP.

#### **a. Pancreatitis hereditaria (PH)**

Es un trastorno autosómico dominante que representa una pequeña fracción de los casos de pancreatitis crónica. La mayoría desarrolla síntomas antes de los 20 años, y a menudo antes de los cinco años. La PH se asocia con un riesgo significativamente mayor de CP, que aumenta exponencialmente con la duración de la enfermedad, pero representa una fracción muy pequeña de los casos de CP.

#### **b. Síndromes hereditarios de susceptibilidad al cáncer.**

Existen dos grandes categorías de riesgo hereditario de cáncer de páncreas:

- i. Síndromes definidos, (cáncer hereditario de mama y ovario, síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis familiar adenomatosa, cáncer de colon no polipósico “Lynch II”), en que los pacientes están en riesgo de varios cánceres, incluyendo el CP esporádico.
- ii. Cáncer de páncreas familiar.

El CP familiar se define como una predisposición hereditaria en familias en las que hay miembros de primer y segundo grado con adenocarcinoma ductal pancreático, en ausencia de un síndrome de susceptibilidad genética conocida. El antecedente de varios miembros de la familia con CP aumenta el riesgo de que los familiares no

afectados y el riesgo está estrechamente relacionado con el número de familiares de primer grado con la enfermedad. Algunos trabajos muestran que el riesgo de desarrollar CP es 18 veces más alto al estar afectados dos o más familiares de primer grado, y 57 veces mayor con tres o más miembros de la familia afectados. El defecto genético específico, responsable de CP familiar no ha sido identificado.

## 2. Factores de riesgo no hereditario

### a. Pancreatitis crónica no hereditaria

Existen datos que sugieren que los pacientes con pancreatitis crónica no hereditaria (tropical y no tropical) tienen un mayor riesgo de desarrollar CP. En un informe del Grupo Internacional de Estudios Pancreatitis, 2.015 pacientes con pancreatitis crónica fueron seguidos durante una media de 7,4 años, se identificaron un total de 56 CP. Si bien el riesgo de CP está estadísticamente aumentado en pancreatitis crónica, esta afección es responsable solo por algunos casos excepcionales de CP.

### b. Diabetes mellitus, el metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina

Varios estudios epidemiológicos describen una asociación entre la diabetes mellitus y el CP. En meta-análisis de 35 estudios de cohortes, en su mayor parte pacientes con diabetes tipo II, el riesgo relativo de CP en comparación con los pacientes no diabéticos fue de 1,94.

Incluso en la ausencia diabetes mellitus, el metabolismo anormal de la glucosa y resistencia a la insulina se han asociado con CP.

## 3. Factores de riesgo ambientales

Varios factores de riesgo ambientales han sido implicados en el riesgo de CP, incluyendo el consumo de tabaco, la dieta, el alcohol y la alta ingesta calórica.

### a. Tabaco

Es el único factor de riesgo ambiental aceptado. En varios estudios de cohortes y de casos y controles, el riesgo relativo de desarrollar CP entre los fumadores fue de al menos 1,5. El riesgo aumenta con la cantidad de cigarrillos consumidos y puede ser particularmente alta en los fumadores empedernidos. El riesgo disminuye con el abandono del tabaco. En un gran estudio prospectivo, el riesgo relativo de CP entre los fumadores actuales fue 2,5. El riesgo se redujo en 48%, dos años después de dejar de fumar y se estabilizó entre 10 y 15 años después de detenerse el hábito y finalmente cayó al nivel de los no fumadores. Se ha estimado que el cese del hábito podría eliminar aproximadamente el 25% de las muertes por CP en los Estados Unidos.

### b. Obesidad

En estudio tipo cohorte de Estados Unidos, basado en datos de seguimiento de la salud en profesionales de la salud, mostró que un índice de masa corporal (IMC) de  $\geq 30$  se asociaba con un aumento del riesgo relativo de CP de 1,72 en comparación con  $\text{IMC} < 23$ .

### c. Consumo de café y el de alcohol

Los datos han sido conflictivos. Existe una asociación pequeña y se limita a los grandes bebedores. La relación entre consumo de alcohol y CP se confunde con la

variable hábito tabáquico. La relación entre el consumo de café y riesgo de CP es controversial, ya que algunos estudios indican un riesgo elevado con niveles altos de consumo de café y en otros, no existe relación. Un meta-análisis de 37 estudios llegó a la conclusión de que el riesgo relativo de CP para el consumo más alto frente al más bajo de café fue de 1,13 y este riesgo perdió la significación estadística, cuando el análisis se limitó a aquellos estudios que se ajustó para fumar.

## **Biología**

Los grandes avances en las últimas décadas en el conocimiento del CP, han contribuido al entendimiento de la biología de esta fatal neoplasia. El 95% de los CP se originan en células ductales y 5% en células acinares. La gran mayoría son tumores sólidos de origen epitelial y no tumores quísticos que presentan una conducta biológica muy diferente. Los datos sugieren que el CP es el resultado de una acumulación sucesiva de mutaciones genéticas. Este cáncer se origina en el epitelio ductal y evoluciona por etapas a partir de lesiones pre malignas a un cáncer invasivo. La lesión pancreática llamada neoplasia intraepitelial (Pan IN), es el precursor histológico. La progresión de la displasia leve del epitelio, (neoplasia intraepitelial grados 1A y 1B), a displasia severa (neoplasia pancreáticas intraepitelio-endotelial grados 2 y 3) a un carcinoma invasivo, coincide de forma paralela a una acumulación sucesiva de mutaciones que incluyen la activación del oncogén KRAS2, la inactivación del gen supresor de tumores CDKN2A y por último, la inactivación de los genes supresores de tumores TP53.

La característica única del CP es la formación de un denso estroma desmoplásico. Las células localizadas en el páncreas productoras de la matriz extracelular llamadas miofibroblastos y células estrelladas desempeñan un papel crítico en la formación del estroma tumoral. En el CP, la activación por factores de crecimiento tales como TGFβ1, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y factor de crecimiento de fibroblastos, estimulan a estas células a secretar colágeno y otros componentes de la matriz extracelular formando un tumor fibroso, con una pobre vascularización. El estroma no es sólo una barrera mecánica, sino que constituye un compartimento dinámico que está involucrado en el proceso de formación del tumor, la progresión, invasión y metástasis. Esta característica se ha asociado con un mal pronóstico y a una resistencia al tratamiento. Sin embargo, estas proteínas también pueden representar nuevos “targets” para terapias oncológicas muy precisas.

Por último, en 1 a 5% del CP presenta un subgrupo de células cancerosas con propiedades de células madre cancerosas. Estas células tienen una capacidad ilimitada de renovación (células inmortales). Las células madre de CP son resistentes a la quimioterapia (QMT) y la radioterapia actuales.

## **Diagnóstico temprano de cáncer de páncreas**

Actualmente no se recomienda chequeo sistemático para la detección primaria universal para el CP, dadas las herramientas disponibles y sus capacidades. Los estudios centrados en la vigilancia de los pacientes de alto riesgo, como aquellos

con una historia familiar o síndromes de predisposición al cáncer, que han utilizado endosonografía endoscópica alta (USE) y tomografía computarizada helicoidal (TC) son controversiales, porque no han demostrado una relación costo/beneficio aceptable. Por otra parte, las lesiones quísticas corresponden al 10% (ver capítulo). El proceso biológico de degeneración en cáncer de las lesiones quísticas mucinosas e intraductal papilar es totalmente distinto del proceso de un adenocarcinoma de origen ductal. La lesión microscópica Pan IN es una lesión muy pequeña de < 5 mm, no detectable con los métodos diagnósticos actuales, sus características histológicas son totalmente distintas de la neoplasia intraductal papilar mucinosa, la que tiene un tamaño mucho mayor (10 mm) y es de origen papilar.

A quiénes estudiar en un protocolo de screening de CP es controversial. Los datos actuales sugieren orientar el estudio a individuos con antecedentes de más de un familiar afectado de CP. Además, parece razonable que todos los diabéticos sin antecedente familiar tengan por lo menos una ecotomografía abdominal, preferentemente TC de abdomen. Distinto es el caso incidental que observa por cualquier método de imagen, una masa sólida en el páncreas. El método de imagen a elegir dependerá del tamaño de masa. Si es muy pequeña, tamaño igual o menor de 20 mm, sigue siendo la TC el método con mayor relación costo/beneficio. La USE es el método con gran resolución en lesiones muy pequeñas y mediante ella se puede conseguir tejido o células, pero es un método con acceso limitado, oneroso y operador dependiente.

### **Presentación clínica, diagnóstico y estapificación**

Si el CP se sospecha cuando el paciente presenta síntomas, el diagnóstico es habitualmente tardío con una enfermedad avanzada. La mayor parte de los pacientes se presentan con un síndrome de ictericia obstructiva o un síndrome de masa retroperitoneal o dolor y frecuentemente asociados a baja de peso. Otras presentaciones menos frecuentes incluyen, pancreatitis, colangitis, sangramiento digestivo, anemia, obstrucción duodenal, diabetes. Estos hallazgos no son patognomónicos de CP y pueden estar asociados a otras patologías neoplásicas o inflamatorias. El objetivo principal de la evaluación es acercarnos lo más posible al diagnóstico preciso y la etapificación de la enfermedad, con el objeto de definir el carácter curativo o paliativo de la terapia y seleccionar la conducta más apropiada para el paciente en cuestión, racionalizando el uso de la metodología diagnóstica y de las alternativas terapéuticas. Debe evitarse estudios de alto costo, y de poco rendimiento.

La evaluación de un paciente con sospecha de CP debe centrarse en el diagnóstico y la etapificación de la enfermedad, la evaluación de la reseabilidad y la paliación de los síntomas. La TC es el procedimiento de imagen de elección para diagnosticar y etapificar el CP, pues permite la visualización del tumor primario en relación a la arteria mesentérica superior, tronco celiaco, la vena mesentérica superior, la vena porta y también en relación a órganos distantes. En general, la TC es suficiente para confirmar una masa pancreática sospechosa y para enmarcar un plan de gestión inicial; predice reseabilidad quirúrgica con 80 a 90% de precisión. La Tomografía por emisión de positrones (PET) puede ser útil si los hallazgos en la TC son equívocos.

Algunos pacientes requieren estudios diagnósticos adicionales. La USE es útil en pacientes con sospecha de CP, cuando no hay una masa identificable en la TC. Es el método preferido para obtener tejidos con fines de diagnóstico y para descartar otro tipo de lesión. Aunque el diagnóstico anatomopatológico no es necesario en pacientes que están programados para la cirugía, se requiere antes de la iniciación del tratamiento con quimioterapia o terapia de radiación. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) muestra la anatomía de páncreas y de los conductos biliares, pero su rendimiento es solo mínimamente superior a la colangiorresonancia; CPRE no es una técnica diagnóstica y es útil en tratamientos paliativos (instalación de stents en ictericia).

El CA 19-9 es el único marcador tumoral con utilidad clínica en el CP. Sin embargo, su eficiencia es escasa, sin demostrar ningún resultado en la detección precoz del CP. Tiene resultados controversiales al usarlo en la recurrencia del CP. Además, es inespecífico ya que puede elevarse en otras condiciones como colestasias benignas.

El CP debe siempre ser clasificado según la American Joint Committee on Cancer. Esta se fundamenta en la evaluación de la reseccabilidad mediante TC (Tabla 1). La clasificación permite diferenciar etapas tempranas, moderadas y avanzadas. Los CP, en etapas de T1, T2 y T3 son tumores potencialmente reseccable, mientras que un T4 no es reseccable, porque el tumor afecta vasos, caracterizado por un compromiso de la arteria mesentérica superior o del tronco celíaco. Los tumores que afectan superficialmente la vena mesentérica superior, vena porta o esplénica, se clasifican como T3, ya que estas venas se pueden reseccar y reconstruir.

## **Tratamiento del cáncer de páncreas**

Los pacientes con CP deben ser atendidos por equipos multidisciplinarios que involucran a cirujanos, oncólogos médicos, radioterapeutas, radiólogos, gastroenterólogos, nutriólogos y especialistas en dolor.

### ***Enfermedad reseccable. Etapa precoz***

En pacientes con un CP reseccable, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección. Dependiendo de la ubicación del tumor, los procedimientos quirúrgicos son variados, desde una duodenopancreatectomía cefálica, pancreatectomía distal, o pancreatectomía total. Se debe hacer todo lo posible para obtener un margen libre de tumor. Los factores de mal pronóstico del tratamiento quirúrgico son: compromiso de ganglios linfáticos, un tumor indiferenciado, el tamaño tumoral, los niveles altos de CA 19-9, niveles elevados persistentes postoperatorios de CA 19-9, y márgenes de resección positivos.

La evidencia actual muestra resultados decepcionantes en el CP aún después de resección completa. Actualmente existe consenso mundial en la indicación del tratamiento quimioterapéutico adyuvante en paciente con criterios de resección completa. Estudios revelan que quimioterapia con fluorouracilo y leucovorina o gemcitabina, muestran porcentajes superiores de los índices libres de progresión de la enfermedad y la tasa supervivencia global en comparación con sólo cirugía. Una estrategia emergente en CP reseccable es el tratamiento preoperatorio (neo adyuvante).

Tabla 1. Etapas del cáncer de páncreas\*

| Etapa | Grado tumoral | Estado linfonodos | Metástasis a distancia | Media de supervivencia <sup>†</sup> (meses) | Características   |
|-------|---------------|-------------------|------------------------|---|---|
| IA    | T1            | N0                | M0                     | 24,1  | Tumor ≤ 2 cm  |
| IB    | T2            | N0                | M0                     | 20,6  | Tumor > 2 cm  |
| IIA   | T3            | N0                | M0                     | 15,4  | El tumor se extiende más allá del páncreas, sin comprometer el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior |
| IIB   | T1,T2 o T3    | N1                | M0                     | 12,7  | Ganglios linfáticos regionales comprometidos  |
| III   | T4            | N0 o N1           | M0                     | 10,6  | Compromiso del tronco celíaco o la arteria mesentérica superior (enfermedad irresecable)                        |
| IV    | T1,T2,T3 o T4 | N0 o N1           | M1                     | 4,5   | Metástasis a distancia  |

N indica los ganglios linfáticos regionales, metástasis a distancia M, y el tumor primario T. <sup>†</sup>Los datos provienen de Biliomoria y cols.

Estudios en fase 2 sugieren la terapia neo adyuvante, es al menos tan eficaz como el tratamiento postoperatorio. Esta podría reducir la tasa de fallas locales y en los casos de márgenes de resección positivos después de la cirugía. Estos hallazgos son particularmente relevantes para los tumores “borderline resecables”, tumores grandes ( $\geq 4$  cm) o con una afección vascular parcial. En estos casos el tratamiento preoperatorio podría incrementar la tasa resección con márgenes libres de tumor.

### ***Enfermedad localmente irresecable.***

#### ***Localmente avanzada y/o sistémica avanzada***

En el momento del diagnóstico el 40% de los pacientes con CP presenta una enfermedad loco-regional avanzada. El 30% de los pacientes con un tratamiento en etapa de enfermedad precoz (cirugía, QMT) tendrán una recidiva local del tumor después del tratamiento. Estudios de autopsias y de imágenes, muestran que el adenocarcinoma de páncreas recurre en el retroperitoneo en el 80% de los casos, en el hígado el 66%, diseminación peritoneal en 53% y compromiso linfonodal en 47%. La mayor parte de los pacientes con diseminación hepática tienen compromiso retroperitoneal. El tratamiento de los pacientes con enfermedad loco-regional avanzada es paliativo. Con los tratamientos actuales presentan la mediana de supervivencia global entre los 9 a 11 meses. Un meta-análisis de los resultados publicados de ensayos clínicos mostró una mejoría en la supervivencia entre los pacientes que recibieron quimioterapia. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento activo es beneficioso. Durante más de una década, la gemcitabina ha sido el tratamiento de elección. La asociación de gemcita-

bina con erlotinib ha mostrado, en un número pequeño de casos de pacientes con CP avanzado, una mejoría en la supervivencia. Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Esta asociación produce con frecuencia la mutación KRAS2 en el CP y su presencia desarrolla una resistencia al inhibidor de EGFR. Otro de los problemas es la mayor toxicidad de la asociación gemcitabina y erlotinib en comparación con erlotinib sólo y particularmente destacable son los síntomas gastrointestinales.

Una vez que la enfermedad progresa, no existe una norma aceptada en la atención. La mayoría de los pacientes en ese momento están demasiado enfermos para recibir otro tratamiento con la excepción de tratamiento sintomático, paliativo. En un grupo altamente seleccionado de pacientes con enfermedad mínimamente sintomática, la quimioterapia de segunda línea tiene una eficacia modesta, y se puede ofrecerla a los pacientes con buena reserva funcional.

### ***Tratamiento paliativo del cáncer de páncreas avanzado***

El manejo de estos pacientes es paliativo y la sobrevida es de pocos meses. La QMT tiene resultados muy limitados con una respuesta no superior al 20%. En nuestra opinión, los efectos en la sobrevida deben ser aún más ampliamente evaluados, contrastados con la calidad de vida y se debiese usar dentro de protocolos de investigación. En ausencia de terapias curativas, los regímenes más apropiados serían los de menor toxicidad y costo.

### ***Ictericia obstructiva***

Hasta el 70% de los pacientes con CP cuya localización es la cabeza del páncreas presentan diferentes grados de obstrucción biliar. La CPRE, en la mayoría de los casos con ictericia obstructiva, consigue la colocación de una prótesis en la vía biliar. Los pacientes con colangitis requieren descompresión de la vía biliar, así como un tratamiento con antibióticos antes de la cirugía. En ausencia de colangitis, el drenaje endoscópico de vía biliar no mejora a los resultados quirúrgicos.

## **Control del dolor y manejo del paciente terminal**

Además de nuestros limitados recursos clínicos para curar esta enfermedad, con frecuencia estos enfermos son inadecuadamente tratados, desde el punto de vista del control del dolor, apoyo emocional y paliación. Estos aspectos requieren de un mayor énfasis terapéutico. La depresión es casi universal en estos enfermos, y su tratamiento es imperativo. El paciente y la familia desean sentirse apoyados y temen a lo desconocido y al abandono. La desnutrición es en parte consecuencia de la insuficiencia exocrina del páncreas, su tratamiento con enzimas pancreáticas ayuda a mantener un estado nutricional mejor durante un período más largo. La optimización de estos aspectos, del manejo a través de un programa multidisciplinario del cuidado del paciente terminal, es de gran importancia frente a una enfermedad altamente letal. El manejo del dolor es hoy una especialidad.

En aquellos pacientes en que se determinó que no era posible una resección, la

conducta sugerida, en los tumores de cabeza de páncreas, es una derivación biliar, una gastroentero-anastomosis y alcoholización del plexo celiaco.

Finalmente, la utilización del bloqueo celiaco se ha asociado a claros beneficios en términos del manejo del dolor, estado nutricional e incluso sobrevida. La menor necesidad de narcóticos, con la minimización de sus efectos colaterales, se considera un factor mayor en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes sometidos a bloqueo.

## Referencias

1. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-17.
2. Goodman M, Willmann J, Jeffrey R. Incidentally discovered solid pancreatic masses: imaging and clinical observations. *Abdom Imaging* 2012; 37: 91-7.
3. Yoon S, Lee J, Cho J, et al. Small ( $\leq 20$  mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. *Radiology* 2011; 259: 442-52.
4. DiMagno E, Reber H, Tempero M. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 1999; 117: 1464-84.
5. Chong A, Venugopal K, Segarajasingam D, Lisewski D. Tumor seeding after EUS-guided FNA of pancreatic tail neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 933-5.
6. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Eds, Springer, New York 2010, pág. 241-9.
7. Ulrich C. Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pancreatology. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatology* 2001; 1: 416-22.
8. Haugk B. Pancreatic intraepithelial neoplasia-can we detect early pancreatic cancer?. *Histopathology* 2010; 57: 503-14.
9. Canto M, Harinck F, Hruban R, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 339-47.
10. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer C, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD002093.



# — TABLA DE PREVENCIÓN DE HEPATITIS VIRALES —

*Dra. Karen Hola Chamy*

## **Hepatitis A (VHA)**

### ***Medidas higiénicas***

La eliminación de aguas residuales, el manejo de excretas y la mejoría de condiciones sanitarias, son las medidas primordiales en zonas en desarrollo.

### ***Inmunización pasiva (gammaglobulina convencional)***

- Confiere protección a través de transferencia pasiva de anticuerpos.
- Debe administrarse dentro de las dos semanas posteriores a la exposición con lo que se obtiene 80-90% de protección efectiva para prevenir la hepatitis A.
- Dosis aconsejadas 0,02-0,06 ml/kg de peso. Se obtiene protección a los 3-6 días de la administración y por 3-5 meses, respectivamente.

### ***Indicación***

- Personas que viajan a países endémicos.
- Contactos intrafamiliares de pacientes afectados.
- Niños que acuden a centros donde se ha declarado un brote y al personal que los atiende.

### ***Inconvenientes***

- Corta duración de la protección.
- Bajos títulos de anti-HVA presentes en preparados comerciales.
- Puede disminuir la eficacia de vacunas con virus atenuado si se administra conjuntamente.

### ***Contraindicaciones***

- Se ha descrito anafilaxis luego de administración repetida en personas con conocida deficiencia de IgA, por lo que no se recomienda su uso.
- No está contraindicada en embarazo y lactancia.

### ***Inmunización activa (vacuna)***

#### ***Preparados comerciales disponibles, todas de virus inactivos***

HAVRIX R (1440 UE); HAVRIX JUNIOR R (720 UE) y TWINRIX R (720 UE de antígeno de VHA y 20 mcg de proteína de antígeno de superficie virus B de la hepatitis).

#### ***Dosificación***

HAVRIX: Para mayores de 18 años, a los 0 y 6 meses más un refuerzo al año.

HAVRIX JUNIOR: entre 1 y 18 años, administración igual que anterior.

TWINRIX: Se administra en tres dosis 0, 1 y 6 meses.

Vía de Administración: Intramuscular en deltoides.

### ***Indicación***

- Niños mayores de un año.
- Personas que viajen a países de endemia alta o intermedia.
- Brotes en poblaciones de alto riesgo.
- Personas con riesgo de infección ocupacional (personas que trabajan en laboratorio con HVA).
- Pacientes con enfermedad hepática crónica.
- Paciente en espera de trasplante hepático con serología negativa.
- Manipuladores de alimentos.

### ***Reacciones Adversas***

Bien tolerada, puede producir reacciones locales en el sitio de punción, cefalea o fiebre.

## **Hepatitis B (VHB)**

### ***Acciones contra factores de riesgo***

- Determinación de HBsAg en donantes de sangre, donantes de órganos y hemodializados.
- Reducción de promiscuidad sexual y uso de preservativo.
- Disminución del hábito de intercambiar jeringas en drogadictos.
- Unidades de diálisis aisladas en pacientes HBsAg positivos.

### ***Inmunización pasiva (gammaglobulina hiperinmune para VHB)***

La gammaglobulina estándar es ineficaz.

### ***Indicaciones***

- Prevención de transmisión vertical.
- Inoculación accidental en personal sanitario no vacunado.
- Contacto sexual ocasional con persona infectada en sujeto susceptible o que desconoce estado inmunitario.
- Enfermo sometido a trasplante hepático por hepatopatía causada por VHB.

### ***Dosis***

Cada 1 ml de solución contiene 200 U de anti-HBsAg. Ampollas de 1 y 5 ml.

### ***Inoculación accidental en no vacunado***

Administrar 5 ml de gammaglobulina las primeras horas post exposición e iniciar plan de vacunación.

Si tiene antecedente de haber sido no respondedor previamente a la vacuna, debe recibir dos dosis de gammaglobulina con intervalo de un mes, más revacunación.

Vacunado que desconoce estado de inmunidad, realizar anti-HBsAg dentro de 48 h, si es menor de 10 IU/ ml, indicar gammaglobulina y revacunar.

**Recién nacido de madre seropositiva**

Administrar 0,5 ml y primera dosis de vacuna dentro de las primeras 12 h desde el nacimiento en sitio de punción diferente.

**Inconvenientes**

Costo y brevedad del período que confiere protección.

**Inmunización activa vacuna**

En la actualidad, la mayoría de los preparados utilizados, son productos recombinantes de antígeno de superficie producidos por clonación del gen S, mediante técnica de DNA recombinante por intermedio de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.

Desde el 2005 incluido en programa de vacunación en Chile.

| Programa de vacunas del Ministerio de Salud |                       |  |
|---|-----------------------|--|
| Edad  | Vacunas               | Protege contra   |
| Recién nacido                               | BCG                   | Tuberculosis   |
| 2, 4 meses                                  | Pentavalente          | Hepatitis B<br>Difteria, Tétanos, Tos convulsiva, Influenzae B |
|   | Polio oral            | Poliomelitis   |
|   | Neumocócica conjugada | Enfermedades de Neumococos                                     |
| 6 meses                                     | Pentavalente          | Hepatitis B<br>Difteria, Tétanos, Tos convulsiva, Influenzae B |
|   | Polio oral            | Poliomelitis   |
| 12 meses                                    | Tresvívrica           | Sarampión, Paperas, Rubéola                                    |
|   | Neumocócica conjugada | Enfermedades de Neumococos                                     |
| 18 meses                                    | Pentavalente          | Hepatitis B<br>Difteria, Tétanos, Tos convulsiva, Influenzae B |
|   | Polio oral            | Poliomelitis   |
| 1° año básico                               | Tresvívrica           | Sarampión, Paperas, Rubéola                                    |
|   | dTp (acelular)        | Difteria, Tétanos, Tos convulsiva                              |
| Adultos de 65 años                          | Neumo23               | Enfermedades de Neumococos                                     |

En adultos dosis a los 0, 1 mes y 6 meses.

**Preparados comerciales**

RECOMBIBAX HB; ENGERIX B y TWINRIX (Combinada con Vacuna para VHA).

ENGERIX B: en menores de 11 años 0,5 cc y mayores de esa edad 1cc (20 mcg).

Dializados e inmunocomprometidos: doble dosis de 1 cc (40 mcg).

TWINRIX: adultos 1 ml (720 UE/VA-20mcgHBsAg).

TWINRIX Junior: 0,5 cc (360 UE/VA-10mcgHBsAg), para niños entre 1 y 15 años.

### ***Vía de administración***

Intramuscular deltoides en adulto y cara antero lateral del muslo en RN.

### ***Eficacia***

Se obtiene seropositividad sobre 95-98%.

Se considera eficaz con títulos mayores de 10 UI/ml.

La protección tiene una duración de al menos 15 años.

### ***Existen factores predictores de no respuesta***

- Mayor edad (> 40 años); sexo masculino; obesidad; fumadores e inmunodeprimidos.

### ***Indicaciones***

- Exposición laboral.
- Convivientes con enfermos agudos o portadores crónicos del VHB.
- Recién nacido de madres portadoras de VHB.
- Pacientes en programa de hemodiálisis.
- Pacientes en programa de trasplante.
- Pacientes que requieran múltiples transfusiones de sangre o hemoderivados.
- Promiscuidad sexual.
  - Viajeros a zonas endémicas de prevalencia media-alta.
  - Drogadicción EV
  - Personal e internos de instituciones cerradas.

### ***Reacciones Adversas***

Es generalmente bien tolerada, pueden presentar mialgias, en menos del 5% fiebre.

Fatiga, náuseas, rash, artralgias menos de 1%.

Anafilaxis muy rara.

No hay asociación significativa epidemiológica entre eventos neurológicos descritos y la vacuna.

### ***Contraindicaciones***

Hipersensibilidad a algún componente.

No está contraindicada en embarazada.

## **Hepatitis D**

Su profilaxis se basa en prevención del VHB.

## **Hepatitis C**

Prevención de transmisión parenteral por bancos de sangre.

No existen medidas inmuno-protectoras ni activas ni pasivas para este virus.

## **Hepatitis E**

Medidas higiénicas de prevención igual que HVA.

## **Referencias**

1. Yu A, Cheung R, Keeffe E. Hepatitis B vaccines. *Infec Dis Clin North Am* 2006; 20: 27-45.
2. Alter M. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 39-46.
3. Cofré J, Abarca K. Vacuna anti hepatitis A. *Rev Chil Infectol* 2003; 20: 243-52.
4. Ampurdanés S, Fornés X. Profilaxis de las Hepatitis Víricas. En Valenzuela J, Rodés J. *Gastroenterología y Hepatología, Mediterráneo* 1997; págs. 757-62.



# — PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS BACTERIANA (EB) — EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS DIGESTIVOS

*Dra. Karen Hola Chamy*

La recomendación actual de antibiótico profilaxis para EB en procedimientos endoscópicos digestivos ha cambiado desde que se publicaron las guías de la American Heart Association (AHA) en el año 2007.

Actualmente no se recomienda administrar antibiótico profiláctico para prevención de EB en pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos del tracto digestivo, lo cual se ha fundamentado por:

- 1) Los casos de EB asociados a procedimientos endoscópicos digestivos son anecdóticos.
- 2) No existen datos que demuestren una relación entre el procedimiento y el desarrollo de EB.
- 3) No hay datos que demuestren que la antibiótico-profilaxis previene la EB, después de un procedimiento endoscópico.
- 4) La EB tiene mayor probabilidad de ser causada por bacteriemias producidas por actividades de la vida diaria, como el cepillado de dientes, que por procedimientos endoscópicos.
- 5) Un muy pequeño número de casos de EB puede ser prevenido, aún cuando la antibiótico-profilaxis fuese 100% efectiva.

Existen condiciones de patologías cardíacas asociadas con un alto riesgo de curso adverso de EB:

- 1) Válvulas cardíacas protésicas.
- 2) Historia de EB previa.
- 3) Receptores de trasplante cardíaco que desarrollan valvulopatía.
- 4) Pacientes con enfermedad cardíaca congénita.
  - Cardiopatía congénita cianótica no reparada.
  - Cardiopatía congénita reparada con material protésico realizado por vía quirúrgica o por cateterización, durante los primeros 6 meses post procedimiento.
  - Cardiopatía congénita reparada, con defecto residual en el sitio o adyacente al sitio del material protésico.

Para estos pacientes, si presentan infecciones del tracto gastrointestinal establecidas, en que *Enterococcus* puede ser parte de la flora bacteriana infectante (por ej.: colangitis), y que serán sometidos a un procedimiento que aumenta el riesgo de bacteriemia (por ej.: ERCP), su régimen antibiótico debe incluir un anti este germen.

## **Resumen**

- 1) La profilaxis antibiótica sólo para prevenir EB no es recomendada antes de procedimientos endoscópicos digestivos (Evidencia 1C +).

- 2) Para pacientes con infección del tracto digestivo en que *Enterococcus* puede ser parte de la flora infectante, y con patología cardíaca asociada a alto riesgo de EB, debe incluirse ampicilina o amoxicilina en la antibioterapia para cubrir este germen y vancomicina en alérgicos a penicilinas.

## Referencias

1. ASGE Standars of Practice Committee, Banerjee S, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 791-8.
2. Meyer G. Infective endocarditis prophylaxis for the 21st century: end of and error? *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 123-4.
3. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1736-54.

---

# PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS DIGESTIVOS EN EL EMBARAZO

---

*Dra. Karen Hola Chamy*

La seguridad y eficacia de la endoscopia en el embarazo, no ha sido bien estudiada. La mayoría de la información publicada es obtenida de grandes series y de casos publicados. No existen estudios bien diseñados prospectivos en este tema.

El consentimiento informado debería incluir la información sobre el riesgo materno y fetal de estos procedimientos y las diferentes alternativas terapéuticas. Si bien las complicaciones fetales son poco comunes, debe hacerse hincapié en que la verdadera incidencia es incompleta y desconocida por el limitado número de estudios.

## **Potenciales riesgos fetales en procedimientos endoscópicos**

- Teratogénesis o inducción de parto prematuro por medicamentos.
- Disrupción placentaria o trauma fetal por intubación endoscópica.
- Hipoxia e hipotensión materna por sobredosis que lleva a hipoxia fetal y fallecimiento, lo que es acentuado por compresión de vena cava inferior por útero gravídico.
- La colangiografía endoscópica (ERCP) agrega el riesgo de la radiación.

A pesar de ello, cuando el procedimiento endoscópico es necesario, es una alternativa relativamente más segura que procedimientos radiológicos o quirúrgicos.

## **Indicaciones de procedimientos endoscópicos en embarazo**

- a) Sangrado intestinal significativo o continuo (con compromiso hemodinámico o requerimiento de transfusiones).
- b) Masa abdominal alta o sospecha de cáncer.
- c) Náuseas o vómito y dolor abdominal refractario a tratamiento.
- d) Disfagia severa.
- e) Fuerte sospecha de neoplasia de colon.
- f) Severa y continua diarrea con evaluación negativa.
- g) Pancreatitis biliar, coledocolitiasis sintomática, colangitis.
- h) Injuria del conducto biliar o pancreático.

## **Endoscopia digestiva alta**

Serie de casos y casos controles sugieren que es segura en embarazo. En estudios, no indujo parto prematuro ni malformaciones congénitas.

Sedación puede ser administrada por endoscopista, de primera línea meperidina en dosis de 50-75 mg. Cuando medicación con meperidina sola es inadecuada, puede asociarse midazolam.

## Colonoscopia

Los estudios que miden la seguridad de la colonoscopia en el embarazo involucran muy pequeños números y limitan la detección de efectos colaterales poco comunes.

La paciente no debería ser colocada en posición prona ni supina en el tercer trimestre.

Si se requiere presión externa abdominal, realizarla con gran cuidado, aplicando leve fuerza dirigida lejos del útero.

## ERCP

Sólo realizarla cuando se requieren intervenciones terapéuticas y estas patologías llevan a pérdida fetal si no se tratan.

El procedimiento debería ser realizado sólo por endoscopista experimentado.

Las complicaciones de pancreatitis y sangrado fueron similares a las pacientes no embarazadas 6,4 *versus* 5,4% y 1 *versus* 2%, respectivamente.

La mayor preocupación es la exposición del feto a la radiación.

Uso de protección con blindaje externo de la pelvis y abdomen bajo, es una práctica común, sin embargo, la mayoría de la dosis de radiación fetal ocurre como resultado de la dispersión de la radiación en la mujer embarazada.

El método más efectivo para reducir el riesgo asociado a radiación es limitar el tiempo de la fluoroscopia y el tiempo total de radiación. Debería usarse fluoroscopia sólo para confirmar la posición de la cánula en el conducto biliar, para evitar mayor radiación.

La exposición a radiación durante una ERCP es generalmente de 0,5 a 3,1 mgy. El riesgo de teratogénesis fetal llega a ser clínicamente significativo con 50 mgy durante el primer trimestre, cuando ocurre la organogénesis. El umbral de radiación es más alto para ser clínicamente significativo en segundo y tercer trimestre.

El riesgo de la radiación en ERCP parece ser aceptable, pero requiere mayores estudios clínicos.

La sedación durante ERCP debería ser con apoyo de anestesista.

**Coledocoscopia y la ultrasonografía endoscópica** no están contraindicadas durante el embarazo y podrían permitir la ERCP sin uso de fluoroscopia.

## Hemostasia de lesiones sangrantes

**Ligadura:** Se prefiere la ligadura elástica *versus* la escleroterapia, aunque faltan estudios prospectivos.

**Electrocoagulación:** El líquido amniótico puede conducir la corriente eléctrica al feto. La plataforma de conexión a tierra debe ser colocada de tal manera que el útero no quede entre el catéter eléctrico y esta conexión.

El electrocauterio bipolar debería usarse para minimizar el riesgo de corrientes que se escapan a través del feto.

Es seguro para esfinterotomía y hemostasia durante el embarazo. La extracción de pólipos debería diferirse para después del parto.

**Inyección de Epinefrina:** Se cataloga como clase C durante el embarazo. Su paso al torrente sistémico puede disminuir la perfusión uterina, pero la seguridad fetal en su uso es desconocido.

## Seguridad de los medicamentos usados para procedimientos endoscópicos en el embarazo

### *Categorías de drogas usadas durante el embarazo según FDA*

- A: Estudios bien controlados adecuados en mujer embarazada que no muestran aumento del riesgo de anomalías fetales.
- B: Estudios en animales no han revelado evidencia de daño en el feto, sin embargo, no hay estudios controlados en mujer embarazada o estudios en animales que hayan mostrado efecto adverso en feto. Estudios bien controlados en embarazada han fallado en demostrar un riesgo en el feto.
- C: Estudios en animales han mostrado efecto adverso en el feto, y no hay estudios adecuados bien controlados en embarazada o no hay estudios en animales ni adecuados estudios controlados en embarazadas.
- D: Estudios controlados u observacionales en embarazada han demostrado riesgo en el feto, sin embargo, el beneficio puede ser mayor que el potencial riesgo.
- X: Adecuados estudios controlados u observacionales en animales o embarazadas han demostrado evidencia positiva de anomalías fetales. Su uso está contraindicado en mujer que está o puede llegar a estar embarazada.

No hay drogas categoría A usadas en endoscopia; para procedimientos endoscópicos se recomiendan drogas categoría B o C.

### Analgésicos narcóticos

La meperidina (categoría B) no parece ser teratogénica y se prefiere a la morfina (categoría C), la cual cruza la barrera sanguínea fetal más rápidamente. La meperidina puede causar disminución de la frecuencia cardíaca fetal y mantenerse por una hora luego de su administración, pero esto no indica distress fetal. La dosis recomendada es 50-75 mg.

El fentanyl (categoría C) tiene un menor tiempo de inicio de acción y más corto de recuperación que la meperidina, no es teratogénico, pero es embriocida en ratas. Aunque es seguro en bajas dosis, la meperidina es preferida al fentanyl. La dosis de fentanyl recomendada es menos de 125 mg.

La naloxona es categoría B durante el embarazo. Antagonista opiáceo que atraviesa rápidamente la barrera placentaria. No parece ser teratogénico. Está contraindicada en madres dependientes de opiáceos, pues puede precipitar el síndrome de privación.

Debe usarse sólo en depresión respiratoria, hipotensión o compromiso de conciencia.

***Benzodiazepinas*** (categoría D)

Diazepam no debe usarse pues se asocia a paladar hendido y al indicarlo tardíamente en el embarazo se asocia a alteraciones neuroconductuales.

Midazolam no se ha asociado con anomalías congénitas y es la benzodiazepina indicada de primera línea cuando la sedación con meperidina no es adecuada. Debe evitarse en el primer trimestre.

***Flumazenil*** (categoría C) en embarazo. Riesgo fetal desconocido. No teratogénico en ratas, pero produce cambios neuroconductuales en la descendencia masculina de ratas expuestas a la droga en útero.

***Propofol*** (categoría B). Se aconseja sea administrado por un experimentado anestesista, debido a su estrecho índice terapéutico. Su seguridad en primer trimestre no ha sido bien estudiada.

***Simeticona*** (categoría C). Falta evaluación en embarazo, pero es comúnmente administrada y probablemente segura.

***Glucagón*** (categoría B). Antiespasmódico usado en ERCP, no está contraindicado en embarazo.

***Lidocaína tópica*** (categoría B). Un estudio no mostró malformaciones fetales en 293 infantes cuyas madres fueron expuestas a lidocaína en primer trimestre del embarazo. Se puede indicar que paciente bote el fármaco una vez que efectuó el colutorio.

***Antibióticos***

Seguros en embarazo: Penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, clindamicina.

Evitar en embarazo: Quinolonas, estreptomycin, tetraciclinas.

Evitar en primer trimestre: Metronidazol.

Evitar en tercer trimestre: Sulfas y nitrofurantoina.

***Laxantes para preparación colónica***

La seguridad del polietilenglicol no ha sido estudiada en embarazo y se clasifica categoría C.

Preparaciones con fosfato sódico pueden llevar a alteraciones hidroelectrolíticas en la madre y debe usarse con precaución. Se clasifica categoría C.

Enemas con agua pueden ser suficientes para una rectosigmoidoscopia en embarazada.

**Conclusiones**

Se recomienda la endoscopia digestiva en el embarazo sólo cuando existe una indicación absoluta y debería posponerse al segundo trimestre si las condiciones lo permiten.

Debe idealmente contarse con apoyo obstétrico para determinar edad gestacional y monitoreo materno-fetal.

En aquellos procedimientos que requieren sedación moderada, la meperidina es el indicado, junto a pequeñas dosis de midazolam si son necesarias.

Los procedimientos que requieren sedación profunda deben ser administrados por anestesista.

La ERCP es generalmente segura en el embarazo y se recomienda minimizar el tiempo de radiación del feto y los riesgos maternos.

De usar electrocauterio, debe ser el bipolar. Si se utiliza el monopolar, la fuente a tierra debe colocarse de tal manera que minimice el flujo de corriente eléctrica por el líquido amniótico.

En embarazo tardío, la paciente se colocará en decúbito lateral antes, durante y después del procedimiento.

La endoscopia está contraindicada en desprendimiento de placenta, parto inminente, ruptura de membranas o eclampsia no controlada.

## Referencias

1. Campell M. Risk *versus* benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 610-34.
2. ASGE Standard of Practice Committee, Shergill A, Ben-Menachem T, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 18-24.
3. Othman M, Stone E, Hashimi M, Parasher G. Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 564-9.



# — TERAPIA ANTICOAGULANTE Y ANTIPLAQUETARIA — EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

*Dra. Karen Hola Chamy*

Menos del 1% de los procedimientos gastroenterológicos son realizados en pacientes que ingieren anticoagulantes, sin embargo, existen datos limitados para medir el riesgo de sangrado en procedimientos específicos en este ámbito.

La American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) ha emitido guías oficiales acerca del manejo de los pacientes que usan antitrombóticos, basada en evidencia útil y opiniones de consenso. Similares recomendaciones subscriben el American College of Gastroenterology y American College of Cardiology.

## **Definiciones**

### ***Procedimientos de riesgo***

Los procedimientos endoscópicos varían en su potencial de producir sangrado significativo o no controlado.

### ***Bajo riesgo***

Endoscopias diagnósticas alta o baja, incluyendo biopsia endoscópica, colangiografía endoscópica sin esfinterotomía, endosonografía sin punción con aguja fina, enteroscopia diagnóstica, cápsula endoscópica y colocación de stent enteral sin dilatación.

### ***Procedimientos de alto riesgo***

Polipectomía, esfinterotomía biliar o pancreática, dilatación neumática o con bujía, enteroscopia terapéutica asistida por balón, endosonografía con punción con aguja fina, hemostasia endoscópica, ablación de tumor por cualquier técnica, cistogastrostomía, tratamiento de várices.

### ***Condiciones de riesgo***

En relación a riesgo tromboembólico relacionado con la suspensión de terapia antitrombótica.

### ***Bajo riesgo***

Fibrilación auricular paroxística no complicada o no valvular, válvulas bioprotéticas, válvulas mecánicas en posición aórtica, trombosis venosa profunda.

### ***Alto riesgo***

Fibrilación auricular asociada a enfermedad valvular, válvulas protésicas, falla cardíaca activa congestiva, fracción de eyección VI < 35%, historia de evento tromboembólico, hipertensión arterial; diabetes mellitus o edad > 75 años.

Válvula mitral mecánica, válvula mecánica en cualquier posición y previo evento tromboembólico, stent coronario de instalación reciente < 1 año (principalmente

los con liberación de drogas), síndrome coronario agudo, infarto al miocardio sin colocación de stent.

## **Procedimientos endoscópicos electivos en pacientes con terapia anti trombótica**

### ***Endoscopia diagnóstica***

No existen ensayos clínicos que muestren aumento de la incidencia de sangrado en pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta o baja con o sin biopsia, tomando ácido acetil salicílico (AAS) como clopidogrel. La warfarina en estos procedimientos tiene bajo riesgo de sangrado.

### ***Colonoscopia con polipectomía***

La AAS y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): No se ha encontrado aumento del riesgo de sangrado, pero se requieren estudios prospectivos con mayor número de casos para determinarlo.

Warfarina: Estudios limitados sugieren que aumentan riesgo de sangrado en pacientes que la ingieren o que la inician hasta una semana después de la polipectomía.

No se aconseja uso de clip profiláctico post polipectomía en estos pacientes.

### ***Esfinterotomía y PEG (polietilenglicol)***

El riesgo de sangrado de una esfinterotomía es de 0,3-2,0%. La suspensión tanto de AAS y AINEs no disminuye este riesgo.

Warfarina y Heparina iv aumentan el riesgo de sangrado hasta 3 días después del procedimiento.

PEG: El riesgo de sangrado para pacientes que reciben terapia antitrombótica es desconocido.

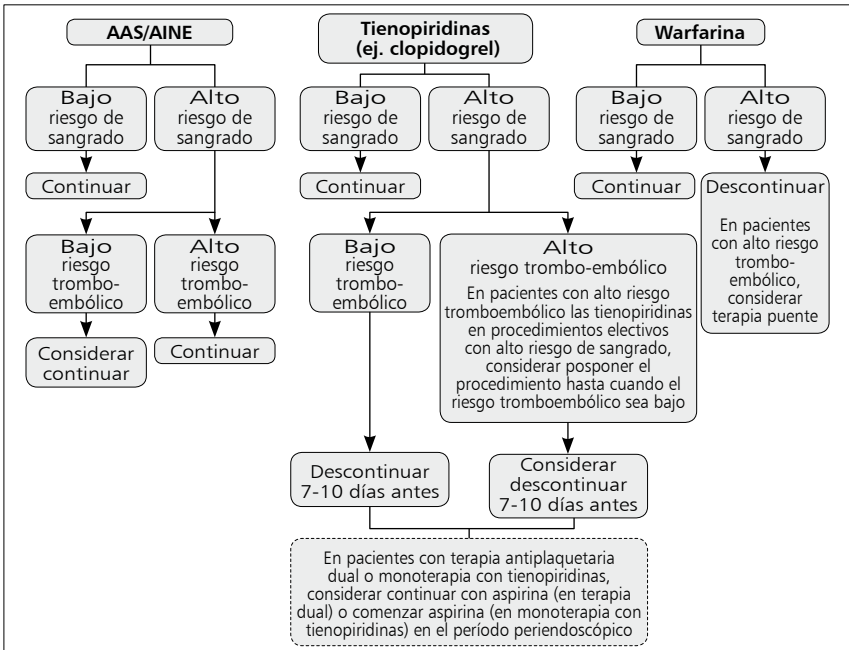
## **Recomendaciones**

### ***Procedimientos electivos (Tabla 1)***

- Pacientes con anticoagulación temporal, el procedimiento electivo debería diferirse hasta que la terapia antitrombótica sea suspendida.
- AAS y AINEs pueden ser continuados para los procedimientos endoscópicos. Cuando el procedimiento es de alto riesgo, el médico puede elegir discontinuar la AAS o AINEs por 5 a 7 días antes del procedimiento, dependiendo de la indicación de la terapia antiplaquetaria.
- Los procedimientos endoscópicos electivos en pacientes con stent coronario reciente o síndrome coronario agudo, deberían diferirse, hasta que el paciente haya recibido la terapia antitrombótica por el mínimo tiempo recomendado por su patología. Luego de cumplir este plazo, el clopidogrel o ticlopidina debería suspenderse 7-10 días previos al procedimiento endoscópico y el AAS mantenerse en los que toman terapia dual e indicarse en los que usan sólo clopidogrel o ticlopidina, porque su uso reduce el riesgo de eventos tromboembólicos. Clopidogrel o ticlopidina pueden reiniciarse tan pronto como se considere seguro, considerando la condición del paciente y la terapia endoscópica realizada.

- Cuando Clopidogrel y Ticlopidina son usadas por otras indicaciones, pueden continuarse en procedimientos de bajo riesgo y discontinuarse en los de alto riesgo, siguiendo la misma conducta del punto anterior.
- Anticoagulantes como warfarina, suspenderlos en período peri-endoscopia en paciente con bajo riesgo tromboembólico y continuar en los con alto riesgo, usando puente con heparina de bajo peso molecular en período peri-endoscópico.
- No existe evidencia para uso de clip profiláctico en polipectomía en pacientes con anticoagulación.
- No hay consenso en el tiempo de reinicio del anticoagulante, dependiendo de las circunstancias específicas del procedimiento y de la indicación de la anticoagulación. Debe evaluarse el riesgo de hemorragia *versus* el riesgo de evento tromboembólico. Pacientes con alto riesgo de evento tromboembólico, heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, deben reiniciarse al finalizar el procedimiento y la warfarina en el día, al menos que exista significativo riesgo de sangrado. Pacientes con bajo riesgo tromboembólico no requieren terapia puente.
- En paciente embarazada con válvula mecánica se sugiere diferir procedimiento post parto, y si no es posible hacer puente con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, con apoyo de cardiólogo y obstetra.

Tabla 1. Manejo de agentes antitrombóticos en endoscopia electiva



Modificado de Management of antitrombotic agents for endoscopies procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060-70.

**Endoscopia de Urgencia (Tabla 2)**

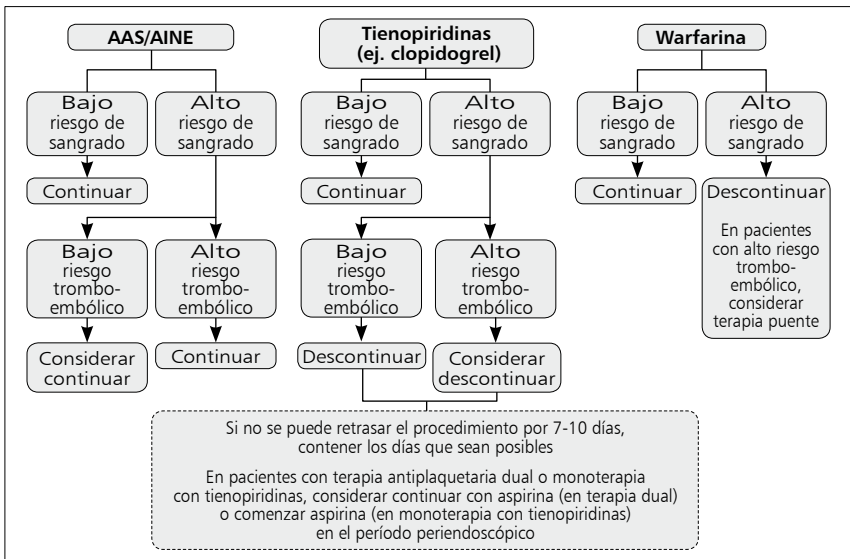
- Pacientes con sangrado agudo que toman antiplaquetarios deberían suspenderse hasta lograr hemostasia. En raras ocasiones se requiere transfusión de plaquetas en casos severos. Pacientes con stent coronario < 1 año o síndrome coronario agudo se debe consultar con cardiólogo tratante la suspensión de medicamentos.
- Paciente con sangrado agudo y anticoagulantes, deben suspenderse estos, hasta lograr hemostasia. El uso de plasma fresco congelado o concentrado de complejo protrombínico, debe ser evaluado caso a caso.

La protamina, para pacientes con heparina, se recomienda usarla sólo cuando existe riesgo vital, por alta frecuencia de anafilaxia e hipotensión.

Pacientes con stent coronario < 1 año o síndrome coronario agudo consultar con cardiólogo suspensión de medicamentos.

- Pacientes con warfarina con sangrado activo e INR supra terapéutico, debería corregirse primero INR, aunque se desconoce el nivel de INR requerido para que la terapia endoscópica sea efectiva.
- El riesgo absoluto de sangrado después de hemostasis endoscópica en pacientes que tienen que reanudar la anti coagulación es desconocido y el momento del reinicio debería ser individualizado. Se sugiere que en pacientes con estigma de alto riesgo de resangrado (ej.: como vaso visible en una lesión ulcerada), la administración de heparina no fraccionada ev debe usarse inicialmente, por tener vida media más corta.

**Tabla 2. Manejo de agentes antitrombóticos en endoscopia de urgencia**



Modificado de Management of antitrombotic agents for endoscopies procedures. Gastrointest Endosc 2009; 70: 1060-70.

## Nuevos anticoagulantes orales

La principal ventaja son el uso de dosis fija sin necesidad de monitoreo del nivel de anticoagulación.

El riesgo de eventos mayores de sangrado son similares a los observados en uso con enoxaparina (heparina de bajo peso molecular). El problema es que no tiene antagonista ni posibilidad de medición clínica de niveles de anticoagulación.

### *Inhibidores de la trombina*

Son antagonistas competitivos de la trombina tanto en su fracción soluble como en la unida a la fibrina.

*Dabigatran etexilate*: Tiene rápido inicio de acción entre 1,5 a 3 h con una vida media de 12 a 17 h, excretándose en 80% por el riñón.

### *Inhibidores de factor Xa*

Actúan en etapa previa a coagulación inhibiendo al factor Xa libre y asociado a trombina.

*Rivaroxaban*: Tiene rápido inicio de actividad en 3 a 4 h con vida media de 11-13 h. Se excreta 70% vía renal y 30% hepática.

*Apixaban*: Mayor biodisponibilidad con un máximo nivel plasmático a las tres horas y vida media de 12 h: metabolización principalmente hepática. Excreción principalmente fecal con 25% vía renal.

## Inhibidores de epóxido reductasa de vitamina K

*Tecarfarina*: Análoga a warfarina con alta unión a proteínas. Vida media de 119 horas. Es metabolizada en hígado, pero a diferencia de los otros antagonistas de vitamina K no es metabolizada por citocromo P-450.

Los nuevos anticoagulantes orales (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) son de vida media más corta, que oscila entre 6 y 17 horas. La experiencia en el manejo pre quirúrgico o de procedimientos invasivos es hasta el momento limitada.

Si bien se piensa que, dada la corta vida media de éstos y su respuesta predecible, el manejo preoperatorio no debería presentar problemas, se han observado importantes variaciones del efecto anticoagulante en función de la edad avanzada, del peso (< 50 kg) y del clearance de creatinina (< 50 ml/min). Como se carece de información basada en evidencia, el manejo pre-procedimiento de estos nuevos anticoagulantes orales, será, obligadamente, empírico o basado en recomendaciones generadas localmente.

Para el manejo perioperatorio en pacientes tratados crónicamente con anticoagulantes de acción directa (ACAD) y riesgo hemorrágico bajo o moderado, la suspensión 48 h antes de la cirugía sería probablemente segura. Cuando el riesgo hemorrágico es alto, la suspensión 5 días antes de los ACAD con terapia puente con heparina de bajo peso molecular, en dosis anticoagulantes o profilácticas, hasta 24 h o 12 h antes, respectivamente, puede ser la alternativa más recomendable.

## Referencias

1. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson M, Ben-Menachem T, et al. Management of antitrombotic agents for endoscopic procedures *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060-70.
2. Berkovits A, Aizman A, Zúñiga P, Pereira J, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1347-55.
3. Ageno W, Gallus A, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e44S-e88S.
4. Lee S, Tang S, Rockey D, et al. Managing anticoagulation and antiplatelet medications in GI endoscopy: a survey comparing the East and the West. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1076-81.

---

# SCORES Y CLASIFICACIONES EN GASTROENTEROLOGÍA

---

*Drs. Pamela Yaquich Saud y Pablo Muñoz Dimitrov*

Las clasificaciones, siempre arbitrarias, son perfectibles en relación al conocimiento y experiencia de la medicina. Este capítulo no pretende incluir todas las clasificaciones existentes ni tampoco generar un extenso debate sobre sus debilidades. En el cambiante mundo de las clasificaciones, se exponen a continuación las principales, con énfasis en su aplicación clínica con el propósito de generar un lenguaje común entre la gastroenterología y el resto de las especialidades.

## **Clasificación endoscópica de esofagitis de Los Ángeles**

|   |  |
|---|--|
| Grado A                                   | Una (o más) lesiones de la mucosa menor o igual a 5 mm de longitud que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa                                    |
| Grado B                                   | Una (o más) lesiones de la mucosa de longitud mayor de 5 mm que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa   |
| Grado C                                   | Una (o más) lesiones de la mucosa que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa, pero que afectan menos del 75% de la circunferencia del esófago |
| Grado D                                   | Una (o más) lesiones de la mucosa que afectan al menos un 75% de la circunferencia esofágica   |
| Adaptado de Lundell y cols <sup>1</sup> . |  |

Reemplaza otras clasificaciones incluida la de Savary-Miller. Reproducible y con buena concordancia inter-observador. Buena correlación entre severidad, pH metría y respuesta a terapia. No es útil en enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo. No considera otras complicaciones agudas o crónicas como estenosis, úlceras o esófago de Barrett.

## **Clasificación del grado de injuria mucosa causada por ingesta de sustancias cáusticas**

|  |   |
|--|---|
| Grado 0                                    | Normal  |
| Grado 1                                    | Edema e hiperemia de mucosa                   |
| Grado 2A                                   | Sangrado, exudados o úlceras superficiales    |
| Grado 2B                                   | Úlceras focales profundas o circunferenciales |
| Grado 3A                                   | Necrosis focal                                |
| Grado 3B                                   | Necrosis extensa                              |
| Adaptado de Zargar S y cols <sup>2</sup> . |   |

Modifica escala previa logrando mejor correlación entre grado de severidad y complicaciones diferidas. Si bien fue descrita en pacientes posterior al tercer día de ingesta, se ha validado en estudios donde la endoscopia se realiza dentro de las 12 a 24 h del evento.

### **Clasificación endoscópica de tamaño de várices esofágicas**

|   |                 |
|---|-----------------|
| Várices pequeñas                              | < 5 mm diámetro |
| Várices grandes                               | > 5 mm diámetro |
| Adaptado de De Franchis y cols <sup>3</sup> . |                 |

Esta simple clasificación reemplaza a las existentes, incluida la japonesa (con seis categorías). La gran ventaja es su sencillez, pero el tamaño no es el único parámetro que predice riesgo de sangrado. Presencia de puntos rojos y el puntaje del Child-Pugh, además del tamaño es lo que predice el riesgo.

### **Clasificación de várices gástricas de Sarin**

| <b>Clasificación</b>   | <b>Localización</b>   | <b>Várices esofágicas</b> |
|--|-----------------------|---------------------------|
| GOV1   | Curvatura menor       | Sí                        |
| GOV2   | Fondo                 | Sí                        |
| IGV1   | Fondo                 | No                        |
| IGV2   | Cuerpo, antro, píloro | No                        |
| GOV por las siglas en inglés de várices esófago-gástricas. IGV por las siglas en inglés de várices gástricas aisladas. Adaptado de Sarin y cols <sup>4</sup> . |                       |                           |

Clasificación endoscópica sencilla y reproducible, que permite definir manejo.

### **Clasificación de Forrest para úlcera sangrante**

| <b>Grado</b>                              | <b>Descripción</b>                      | <b>Riesgo resangrado</b> |
|---|---|--------------------------|
| Ia  | Hemorragia arterial pulsátil            | 55%                      |
| Ib  | Hemorragia arterial en napa o goteo     | 55%                      |
| IIa                                       | Vaso visible en el fondo de la úlcera   | 43%                      |
| IIb                                       | Coágulo adherido a la base de la úlcera | 22%                      |
| IIc                                       | Base cubierta de hematina               | 10%                      |
| III                                       | Úlcera sin estigmas de hemorragia       | 5%                       |
| Adaptado de Forrest y cols <sup>5</sup> . |   |                          |

Clasificación endoscópica sencilla que evalúa pronóstico y riesgo de resangrado. Útil para definir necesidad de terapéutica endoscópica. Correlación inter-observador baja en las lesiones grado II. El riesgo de resangrado es en ausencia de tratamiento.

### Clasificación de París de lesiones superficiales del tracto digestivo

|   |  |       |                 |
|---|--|-------|-----------------|
| 0<br>Corresponde a las lesiones superficiales, es decir, que no sobrepasan la submucosa | 0-I<br>Lesiones protruidas<br>> 2,5 mm   | 0-Ip  | Pediculadas     |
|   |  | 0-Is  | Sésiles         |
|   | 0-II<br>Lesiones planas<br>< 2,5 mm      | 0-IIa | Plana elevada   |
|   |  | 0-IIb | Plana           |
|   |  | 0-IIc | Plana deprimida |
|   | 0-III<br>Lesiones deprimidas<br>> 2,5 mm |       |                 |
| Adaptado de Gastrointest Endosc 2003; 58 (Suppl 6): S3-43 <sup>6</sup> .                |  |       |                 |

Aplicable en todo el tubo digestivo, permite un lenguaje común que orienta a lesiones de riesgo como también estandariza su manejo. La desventaja es una dedicación endoscópica mayor con el uso de cromoendoscopia para una adecuada caracterización. Lesiones complejas o con patrón mixto aumentan la variabilidad inter-observador.

### Clasificación de Montreal de la extensión de la Colitis ulcerosa

|  |  |
|--|--|
| E1   | Compromiso limitado al recto                                     |
| E2   | Compromiso colorrectal distal al ángulo esplénico                |
| E3   | Compromiso colorrectal proximal al ángulo esplénico o pancolitis |
| Adaptado de Satsangi y cols <sup>7</sup> . |  |

Reemplaza otras clasificaciones previas. Condiciona terapéutica. No considera la regresión ni progresión en extensión de la enfermedad.

### Score endoscópico de Mayo para Colitis Ulcerosa

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| Grado 0                                     | Inactividad | Mucosa sin lesiones o en fase inactiva   |
| Grado 1                                     | Leve        | Leve eritema, disminución del patrón vascular, leve friabilidad                            |
| Grado 2                                     | Moderada    | Marcado eritema, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones o úlceras puntiformes |
| Grado 3                                     | Severa      | Sangrado espontáneo, ulceraciones > 5 mm   |
| Adaptado de Schroeder y cols <sup>8</sup> . |             |  |

No existiendo clasificación validada y universalmente aceptada sobre la severidad endoscópica de la colitis ulcerosa. Destaca el score de Mayo usado dentro de la clasificación de severidad de la enfermedad. Incluye parámetros como patrón vascular, sangrado y erosiones-úlceras, que han demostrado ser reproducibles y concordantes con el grado de inflamación.

### Clasificación de Montreal para la actividad de enfermedad en Colitis Ulcerosa

|   | <b>S0 Remisión</b> | <b>S1 Leve</b>   | <b>S2 Moderado</b>                         | <b>S3 Severo</b> |
|---|--------------------|------------------|--|------------------|
| Deposiciones  | Asintomático       | ≤ 4 día          | > 4 día                                    | ≥ 6 día          |
| Sangre  |                    | Ausente o mínima | Presente                                   | Presente         |
| Pulso   |                    | Normal           | Ausencia de signos sistémicos de toxicidad | > 90 lat/min     |
| Temperatura   |                    |                  |  | > 37,5 °C        |
| Hemoglobina   |                    |                  |  | < 10,5 g/dL      |
| VHS   |                    |                  |  | > 30 mm/h        |
| Adaptado de Gut 2006 Jun; 55: 749-53 <sup>9</sup> . |                    |                  |  |                  |

Basada en gran medida en la clasificación de Truelove-Witts, es producto de consenso, no existiendo validación adecuada. No considera severidad endoscópica y se sugiere su poca correlación con enfermedad muy limitada.

### Clasificación de Child-Pugh

| <b>Parámetro</b>                               | <b>1 Punto</b> | <b>2 Puntos</b> | <b>3 Puntos</b> |
|--|----------------|-----------------|-----------------|
| Ascitis  | Ausente        | Leve            | Moderada        |
| Bilirrubina (mg/dl)                            | < 2            | 2-3             | > 3             |
| Albúmina (g/dl)                                | > 3,5          | 2,8 a 3,5       | < 2,8           |
| INR  | < 1,7          | 1,7 - 2,3       | > 2,3           |
| Encefalopatía                                  | Ausente        | Grado 1 a 2     | Grado 3 a 4     |
| Adaptado de Christensen y cols <sup>10</sup> . |                |                 |                 |

Child A (5 a 6 puntos): enfermedad bien compensada; Child B (7-9 puntos): compromiso significativo funcional; Child C (10 a 15 puntos): enfermedad descompensada.

Usado ampliamente para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis. La clasificación se correlaciona con la sobrevida a 1 y 2 años: Clase A 100 y 85%, Clase B 80 y 60%, Clase C 45 y 35%. Tiene como limitaciones el uso de parámetros subjetivos (encefalopatía y ascitis) y por tener un “techo” y “piso” (ya que se le otorga el mismo puntaje por ej. a un paciente con bilirrubina de 4 mg/dl que a otro con 30 mg/dl).

## Clasificación de MELD

|   |
|---|
| MELD (Model of End-stage Liver Disease)   |
| MELD =  |
| $3,8 [\text{Ln bilirrubina plasmática (mg/dL)}] + 11,2 [\text{Ln INR}] + 9,6 [\text{Ln creatinina plasmática (mg/dL)}] + 6,4$ |
| (Ln logaritmo natural). Adaptado de Kamath y cols <sup>11</sup> .   |

MELD es un score prospectivo que evalúa la severidad de la enfermedad hepática crónica y predice la sobrevida a tres meses. Inicialmente creado para evaluar la sobrevida en pacientes post instalación de TIPS (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt), que actualmente se utiliza para definir a qué pacientes incorporar en lista de trasplante hepático. El valor mínimo de cada variable es 1 y el máximo de creatinina es 4 mg/dl (incluyendo pacientes en hemodiálisis), el rango de este score es 6 a 40. La aplicabilidad del MELD en pacientes con cirrosis, incluye además de las mencionadas, el pronóstico y tratamiento de hemorragia por várices, hepatitis alcohólica, resección quirúrgica de hepatocarcinoma, hepatitis fulminante y es un buen predictor de mortalidad quirúrgica. Las variantes como delta MELD y sodio MELD, no han logrado imponerse en la práctica clínica. Cálculo online: [www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html](http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html)

## Índice discriminador de Maddrey para Hepatitis Alcohólica

|   |
|---|
| $\text{ID} = (4,6 \times [\text{Tiempo protrombina (seg)} - \text{Control Tiempo protrombina (seg)}]) + (\text{Bilirrubina total})$ |
| $\text{ID} > 32$ Hepatitis Alcohólica Grave   |
| Adaptado de Maddrey y cols <sup>12</sup> .  |

Utilizado para definir los pacientes con hepatitis alcohólica grave que se benefician con el tratamiento con corticoides ( $\text{ID} > 32$ ), a diferencia de los pacientes con  $\text{ID} < 32$  que tienen una baja mortalidad.

## Modelo De Lille

|   |                     |
|---|---------------------|
| Bilirrubina total al día 0 y al día 7     | Fecha de hoy        |
| Creatinina al día 0                       | Fecha de nacimiento |
| Albúmina al día 0                         |                     |
| Tiempo de protrombina al día cero         |                     |
| Adaptado de Louvet y cols <sup>13</sup> . |                     |

Evalúa la sobrevida de pacientes con hepatitis alcohólica (HA). Se estableció un cutoff de 0,45. Utilizado para definir la continuidad del tratamiento con corticoides en pacientes con HA grave. Se demostró que pacientes con score  $\geq 0,45$  a 7 días de

tratamiento con corticoides, éste no representaba ninguna ventaja en la sobrevida comparado con placebo, por lo que se debería suspender. Fácil de utilizar, con parámetros de laboratorio de rutina al ingreso y al 7° día de tratamiento; el cálculo se realiza sólo online [www.lillemodel.com](http://www.lillemodel.com) (programa diseñado para esto).

### Crterios simplificados para el diagnóstico de Hepatitis Autoimmune (HAI)

| Parámetro                   | Discriminador   | Puntaje  |
|-----------------------------|---|----------|
| ANA o ASMA +                | ≥ 1:40  | +1       |
| ANA o ASMA +                | ≥ 1:80 o  | +2       |
| LKM +                       | ≥ 1:40 o  | +2       |
| SLA                         | Positivo  | +2       |
| Nivel IgG                   | > Límite máximo normal<br>> 1,1x sobre el máximo normal | +1<br>+2 |
| Histología hepática         | Compatible con HAI<br>Típica de HAI                     | +1<br>+2 |
| Ausencia de hepatitis viral | No<br>Sí  | 0<br>+2  |

ANA: anticuerpos anti nucleares; ASMA: anticuerpos anti músculo liso. LKM: anticuerpos antiliver/kidney microsomes. SLA: anticuerpo anti soluble liver antigen.  
 ≥ 6 ptos: HAI Probable  
 ≥ 7 ptos: HAI Definitiva  
 Adaptado de Hennes y cols.<sup>14</sup>.

Este score simplifica los anteriores, reduciendo sólo a cuatro los parámetros, con una especificidad de 97% para HAI probable y 99% para HAI definitiva; y sensibilidad de 88% para probable HAI y 81% para HAI definitiva. Es más fácil de calcular, sin embargo, en la falla hepática fulminante tiene menor sensibilidad que los criterios previos.

### Crterios de Kings College para trasplante en insuficiencia hepática fulminante

|   |
|---|
| Insuficiencia Hepática por Acetaminofeno            |
| PH < 7,3 (independiente del grado de encefalopatía) |
| 0   |
| Encefalopatía Grado III o IV y                      |
| Protrombina > 100 seg y                             |
| Creatinina > 3,4 mg/dl                              |

|  |
|--|
| <b>Todas las otras causas de Insuficiencia hepática fulminante (IHF)</b>                           |
| Protrombina > 100 seg (independiente del grado de encefalopatía)                                   |
| 0  |
| Tres de los siguientes criterios (independiente del grado de encefalopatía)                        |
| 1. Edad < de 10 años o > de 40 años  |
| 2. Etiología: hepatitis viral no A, no B; hepatitis por halotano, reacción idiosincrática a drogas |
| 3. Duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía > de 7 días                       |
| 4. Tiempo de protrombina > de 50 seg (INR > de 3,5)  |
| 5. Bilirrubina > 17,5 mg/dl  |
| Adaptado de O'Grady J y cols. <sup>15</sup> .  |

Actualmente usado para evaluar la necesidad de trasplante en un paciente con IHF. Es fácil de calcular y de interpretar.

### **BISAP Score (*Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*)**

|   |
|---|
| 1. Nitrógeno ureico > 25 mg / dl (1 punto)  |
| 2. Alteración de conciencia con Glasgow (escala de coma) < 15 (1 punto)   |
| 3. Evidencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (1 punto)  |
| 4. Edad > 60 años (1 punto)   |
| 5. Imágenes que muestren derrame pleural (1 punto)  |
| Puntaje: 0 a 2 puntos baja mortalidad (2%); 3-5 puntos alta mortalidad (> 15%)<br>Adaptado Wu y cols. <sup>16</sup> . |

Parámetros medidos dentro de las 24 h de ingreso. Tiene la ventaja de ser calculado fácilmente en la cabecera del paciente, con resultados comparables a los scores previamente utilizados. Un puntaje mayor o igual a tres se correlaciona con el desarrollo de complicaciones locales y falla orgánica; por otra parte, tiene un alto valor predictivo negativo (98,3%) lo que permitiría evitar la hospitalización de pacientes con BISAP 0 y 1 en unidades de mayor complejidad.

### **Índice de severidad por tomografía computada (TC) para pancreatitis aguda (Score De Balthazar)**

| Grado | Características   | Puntaje |
|-------|---|---------|
| A     | Páncreas normal   | 0       |
| B     | Aumento focal o difuso del páncreas, contorno irregular, realce no homogéneo con inflamación peripancreática. | 1       |
| C     | Inflamación peripancreática con anomalías pancreáticas  | 2       |
| D     | Colecciones líquidas intra o extrapancreáticas  | 3       |
| E     | Dos o más colecciones de gas en retroperitoneo o páncreas   | 4       |

| Porcentaje de necrosis | Puntaje |
|------------------------|---------|
| 0                      | 0       |
| < 33%                  | 2       |
| 33-50%                 | 4       |
| ≥ 50%                  | 6       |

Score de 0-10, si es > de 6 predictor de alta morbilidad y mortalidad  
Adaptado de Balthazar y cols<sup>17</sup>.

Utilizado en la práctica diaria para evaluar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con pancreatitis aguda. Se demostró que los pacientes con cualquier grado de necrosis tenían 23% de mortalidad y 82% de complicaciones *versus* pacientes sin necrosis con 0% mortalidad y 6% de complicaciones. Existe una fuerte asociación entre necrosis > 30% y morbimortalidad. Se debe usar TC con contraste, actualmente de fácil acceso en la mayoría de los centros y parte del estudio diagnóstico fundamental de esta patología. Se subevalúa la severidad imagenológica, si el estudio se realiza precozmente, antes de 72 horas.

### Referencias

1. Lundell L, Dent J, Bennett J, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-80.
2. Zargar S, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 165-9.
3. de Franchis R, Pascal J, Ancona E, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol* 1992; 15: 256-61.
4. Sarin S, Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1244-9.
5. Forrest J, Finlayson N, Shearman D. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2 (7877): 394-7.
6. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (Suppl 6): S3-43.
7. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
8. Schroeder K, Tremaine W, Ilstrup D. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-9.
9. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
10. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 430-5.

11. Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
12. Maddrey W, Boitnott J, Bedine M, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.
13. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348-54.
14. Hennes E, Zeniya M, Czaja A, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
15. O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
16. Wu B, Johannes R, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698-703.
17. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.



---

## NOTAS

---

---

## NOTAS

---

---

## NOTAS

---

---

## NOTAS

---



