



Sociedad Chilena de
Gastroenterología

Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas

2021

Editores Generales:

Dr. Robinson González Donoso

Dr. Pablo Cortés González

Dr. Roque Sáenz Fuenzalida

Dr. Antonio Rollan Rodríguez

Dr. Arnoldo Riquelme Pérez



**Sociedad Chilena de
Gastroenterología**

Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas

2021

Editores Generales:

Dr. Robinson González Donoso

Dr. Pablo Cortés González

Dr. Roque Sáenz Fuenzalida

Dr. Antonio Rollan Rodríguez

Dr. Arnoldo Riquelme Pérez

ISBN: 978-956-7936-61-8

©2022

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

Producción Editorial:



Impreso en: Santiago de Chile, año 2022 por A Impresores.

Derechos Reservados/Prohibida su reproducción.

DIRECTORIOS

SOCIEDAD CHILENA DE GASTROENTEROLOGÍA

Presidente	: Dr. Robinson González Donoso	
Vicepresidente	: Dra. Claudia Defilippi Guerra	
Past-Presidente	: Dr. Pablo Cortés González	
Secretaria General	: Dra. Pamela Yaquich Saud	
Tesorero	: Dr. Carlos Agüero Luengo	
Directores	: Dr. Rodrigo Mansilla Vivar	Dra. Sylvia Cruchet Muñoz
	Dr. Alex Díaz Molina	Dr. Alexis Iracheta Marchant
	Dr. Cristián Montenegro Urbina	Dr. Gustavo Bresky Ruiz
	Dr. Gonzalo Pizarro Jofré	Dr. Juan Pablo Roblero Cum
	Dr. Fernando Riquelme Pereira	Dr. Roque Sáenz Fuenzalida
	Dra. María Ester Bufadel Godoy	Dr. Jorge Flández Rodríguez
	Dr. Eduardo Maiza Rodríguez	

ASOCIACIÓN CHILENA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Presidente	: Dr. Cristian Montenegro Urbina	
Vicepresidente	: Dra. Verónica Silva Figueroa	
Past-Presidente	: Dra. Carolina Heredia Peña	
Directores	: Dr. Raúl Araya Jofré	Dra. María Ester Bufadel Godoy
	Dra. Colomba Cofré Dougnac	Dr. Julián Cordero Orellana
	Dr. Alex Díaz Molina	Dr. Felipe Donoso Guillén
	Dr. Rodrigo Mansilla Vivar	Dr. Felipe Moscoso Jara
	Dr. Juan Pablo Ortega Rojas	

ASOCIACIÓN CHILENA DE HEPATOLOGÍA

Presidente	: Dr. Juan Pablo Roblero Cum	
Vicepresidente	: Dr. Juan Pablo Arab Verdugo	
Past-Presidente	: Dra. Leyla Nazal Ortiz	
Directores	: Dr. Francisco Barrera Martínez	Dra. Lorena Castro Solari
	Dr. Raúl Lazarte Cuba	Dr. Gabriel Mezzano Puentes
	Dra. Blanca Norero Muñoz	Dr. Álvaro Urzúa Manchego
	Dr. Jaime Poniachik Teller	

Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa - ACTECCU

Presidente : Dr. Gonzalo Pizarro Jofré
Vicepresidente : Dra. Carolina Pavez Ovalle
Past-Presidente : Dr. Jaime Lubascher Correa
Secretario : Dr. Alex Arenas Aravena
Tesorero : Dr. Ignacio Alfaro Pérez
Directores : Dr. Manuel Álvarez Lobos
Dra. Paulina Núñez Figueroa

AGRUPACIÓN CHILENA DE NEUROGASTROENTEROLOGÍA

Presidente : Dra. Macarena Hevia Lillo
Secretario : Dr. Hugo Monrroy Bravo
Directores : Dr. Daniel Cisternas Camus Dra. Claudia Defilippi Guerra
Dra. Ana María Madrid Silva Dr. Freddy Squella Boerr

CLUB DE PÁNCREAS

Presidente : Dr. Waldo Martínez Muñoz
Past-Presidente : Dr. Alberto Espino Espino
Secretaria : Dra. Daniela Jara Letelier
Tesorero : Dr. Pablo Muñoz Dimitrov

PEDIATRÍA

Presidenta : Dra. Marcela Godoy Peña
Past-Presidenta : Dra. Pamela Jofré Pavez
Vicepresidenta : Dra. Yalda Lucero Álvarez
Secretaria : Dra. Lorena Rodríguez González
Directores : Dra. Colomba Cofré Dognac
Dra. Liliana Fierro Contreras

COMITÉ EDITORIAL

Editores generales

Dr. Robinson González Donoso

Dr. Pablo Cortés González

Dr. Roque Sáenz Fuenzalida

Dr. Antonio Rollan Rodríguez

Dr. Arnoldo Riquelme Pérez

Editores temáticos

Dra. Verónica Silva Figueroa (ACHED)

Dra. Leyla Nazal Ortiz (ACHHEP)

Dra. Claudia Defilippi Guerra (Neurogastro)

Dra. Sylvia Cruchet Muñoz (Pediatria)

Dra. Carolina Pavez Ovalle (ACTECCU)

Dr. Alberto Espino Espino (Club de Páncreas)

Agradecemos el valioso apoyo de

- Abbott
- Ferring Productos Farmacéuticos SpA
- Gadador Chile
- Grünenthal Chile
- Janssen
- Laboratorio Bayer
- Medtronic
- Promedon Chile
- AstraZeneca
- Advanced Sterilization Products
- Grupo Biotoscana
- Cencomex S.A.
- CMS Medical Chile
- Endosistemas Ltda.
- Ethicon
- Eurofarma Laboratorios S.A.
- Faes Farma Chile
- Fresenius Kabi Chile Ltda.
- Laboratorios Maver
- Megalabs Chile
- Laboratorios Saval
- Surmedical SpA
- ++Zepeda

ÍNDICE

Nómina de autores	15
Prólogo	
<i>Dres. Roque Sáenz F. y Robinson González D.</i>	25
Dolor abdominal.	
<i>Dr. Manuel Álvarez L.</i>	27
Diarrea aguda.	
<i>Dra. Solange Agar F.</i>	35
Diarrea crónica.	
<i>Dra. Carolina Figueroa C.</i>	45
Hemorragia digestiva alta.	
<i>Dres. Felipe Donoso G. y Pablo Muñoz D.</i>	53
Hemorragia digestiva baja.	
<i>Dres. Felipe Donoso G. y Roque Sáenz F.</i>	61
Hemorragia del intestino delgado.	
<i>Dr. Alberto Espino E.</i>	67
Embarazo y aparato digestivo.	
<i>Dr. Jaime Lubascher C.</i>	75
Hepatopatías en la mujer y sus influencias recíprocas durante el embarazo.	
<i>Dr. Humberto Reyes B.</i>	83
Inmunocompromiso y aparato digestivo.	
<i>Dres. Ricardo Estela P., Elizabeth Arriagada H. y Catalina Farías A.</i>	93
Enfermedad por reflujo gastroesofágico.	
<i>Dr. Hugo Monrroy B.</i>	103
Trastornos motores del esófago.	
<i>Dra. Claudia Defilippi G.</i>	113
Cáncer de esófago.	
<i>Dr. Cristian Montenegro U.</i>	121

<p>Infeción por <i>Helicobacter pylori</i>. <i>Dres. Verónica Silva F. y Antonio Rollan R.</i> _____</p>	129
<p>Úlcera péptica. <i>Dres. Arnoldo Riquelme P. y José Ignacio Vargas D.</i> _____</p>	141
<p>Cáncer gástrico. <i>Dres. Fernando Fluxá G. y Pablo Cortés G.</i> _____</p>	151
<p>Linfoma MALT gástrico. <i>Dras. Macarena Larraín S. y Tamara Pérez J.</i> _____</p>	163
<p>Tumores del estroma gastrointestinal. <i>Dres. Franco Orellana G. y Rodrigo Mansilla V.</i> _____</p>	171
<p>Enfermedad celíaca. <i>Dres. Juan Carlos Weitz V. y Ernesto Guiraldes C.</i> _____</p>	177
<p>Parasitosis intestinales. <i>Dr. Juan Carlos Weitz V.</i> _____</p>	187
<p>Trastornos digestivos funcionales. <i>Dra. Ana María Madrid S.</i> _____</p>	195
<p>Distensión abdominal. <i>Dr. Daniel Cisternas C.</i> _____</p>	203
<p>Diarrea asociada a antibióticos y por <i>Clostridioides difficile</i>. <i>Dr. Ismael Correa L.</i> _____</p>	209
<p>Constipación crónica. <i>Dra. Macarena Paz Hevia L.</i> _____</p>	217
<p>Isquemia mesentérica. <i>Dr. Alex Navarro R.</i> _____</p>	227
<p>Colitis ulcerosa. <i>Dr. Manuel Álvarez L.</i> _____</p>	235
<p>Enfermedad de Crohn. <i>Dres. Rodrigo Quera P. y Paulina Núñez F.</i> _____</p>	241
<p>Manejo de enfermedades inflamatorias intestinales. Inducción y mantención. <i>Dras. Verónica Silva F. y Tamara Pérez J.</i> _____</p>	249

Manejo del brote grave de colitis ulcerosa. <i>Dres. Gonzalo Pizarro J. e Ignacio Alfaro P.</i>	257
Manifestaciones extraintestinales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). <i>Dres. Alex Arenas A. y Carolina Pavez O.</i>	263
Colitis microscópica. <i>Dra. Macarena Gompertz G.</i>	271
Lesiones superficiales del colon. <i>Dr. Eduardo Maiza R.</i>	275
Cáncer de colon y recto. <i>Dras. María Ester Bufadel G. y Carolina Heredia P.</i>	285
Diverticulosis y diverticulitis. <i>Dra. María Paula Vial C.</i>	293
Terapia endoscópica bariátrica y metabólica. <i>Dres. Jorge J. Cordero O. y Luis Seijas A.</i>	301
Colestasis. <i>Dres. Luis Antonio Díaz P. y Marco Arrese J.</i>	307
Hepatitis A / Hepatitis E. <i>Dres. Raúl Jesús Lazarte C. y Gonzalo Araneda M.</i>	315
Virus B de la hepatitis. <i>Dras. Andrea Jiménez H. y Leyla Nazal O.</i>	323
Hepatitis C. <i>Dr. Alejandro Soza R.</i>	331
Hepatitis autoinmune. <i>Dres. Alexandra Ginesta F. y Javier Brahm B.</i>	339
Enfermedad por hígado graso no alcohólico. <i>Dres. Juan Pablo Arab V. y Jaime Poniachik T.</i>	345
Enfermedad hepática asociada al alcohol. <i>Dr. Juan Pablo Roblero C.</i>	351
Aumento asintomático de las transaminasas. <i>Dres. Marta MacVicar F. y Juan Pablo Arancibia P.</i>	359

Complicaciones de cirrosis: ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal. <i>Dr. Francisco Barrera M.</i> _____	365
Complicaciones de la cirrosis: hemorragia digestiva variceal y encefalopatía hepática. <i>Dr. Álvaro Urzúa M.</i> _____	373
Insuficiencia hepática aguda sobre crónica e infecciones en el paciente cirrótico. <i>Dres. Francesca Gorziglia C. y Gabriel Mezzano P.</i> _____	381
Hepatotoxicidad. <i>Dres. Fernando Gómez L. y Alex Ruiz S.</i> _____	389
Enfermedades metabólicas hereditarias del hígado. <i>Dres. Rodrigo Zapata L. y Alexandra Ginesta F.</i> _____	397
Falla hepática aguda. <i>Dras. Violeta Rivas P. y Blanca Norero M.</i> _____	407
Lesiones hepáticas benignas. <i>Dr. Máximo J. Cattaneo B.</i> _____	415
Carcinoma hepatocelular. <i>Dres. Alejandro Villalón F. y Carlos Benítez G.</i> _____	423
Indicaciones, manejo general y seguimiento del trasplante hepático. <i>Dres. Lorena Castro S. y Rodrigo Wolff R.</i> _____	431
Litiasis biliar. <i>Dres. Juan Francisco Miquel P. y Luis Bustamante H.</i> _____	439
Cáncer de vesícula biliar. <i>Dres. Nicolás Jarufe C. y Julio Benítez P.</i> _____	451
Pancreatitis aguda. <i>Dres. Pablo Muñoz D. y Rodrigo Mansilla V.</i> _____	459
Pancreatitis crónica. <i>Dres. Zoltán Berger F. y José Ignacio Vargas D.</i> _____	465
Pancreatitis autoinmune. <i>Dras. Daniela Jara L. y Carla Mancilla A.</i> _____	475

Insuficiencia pancreática exocrina. <i>Dres. Enrique de Madaria y Alejandra Menéndez Á.</i>	483
Neoplasias quísticas pancreáticas. <i>Dr. Alberto Espino E.</i>	491
Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. <i>Dres. Waldo Martínez M. y Óscar Mazza</i>	501
Cáncer de páncreas. <i>Dres. Bruno Nervi N. y Nicolás Jarufe C.</i>	511
Profilaxis antibiótica en procedimientos endoscópicos digestivos (endocarditis bacteriana y otras infecciones asociadas). <i>Dres. Alex Díaz M. y Nicolás González</i>	521
Procedimientos endoscópicos digestivos en el embarazo. <i>Dr. Alex Díaz M.</i>	527
Terapia Anticoagulante y antiplaquetaria en procedimientos endoscópicos. <i>Dra. Karen Hola Ch.</i>	533
Scores y clasificaciones en gastroenterología. <i>Dres. Felipe Moscoso J. y Pamela Yaquich S.</i>	539
Diarrea crónica. <i>Dra. Paulina Canales R.</i>	551
Enfermedad celíaca y otras reacciones adversas al trigo. <i>Dras. Mónica Villanueva Ch. y Yalda Lucero Á.</i>	559
Alergia alimentaria. <i>Dra. Sylvia Cruchet M.</i>	567
Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría. <i>Dra. Colomba Cofré D.</i>	575
Lactante vomitador / Reflujo gastroesofágico. <i>Dra. Gabriela Klapp S.</i>	583
Vómitos en el escolar - Síndrome de vómitos cíclicos. <i>Dra. Natalia Zuloaga R.</i>	591
Hemorragia digestiva. <i>Dra. Rossana Faúndez H.</i>	601

<i>Helicobacter pylori</i> en pediatría. Dres. Yalda Lucero Á., Paul Harris D. y Miguel O’Ryan G.	609
Emergencias endoscópicas en pediatría. Dres. Yalda Lucero Á. y Francisco Alliende G.	613
Trastornos funcionales gastrointestinales (TFG) en pediatría. Dras. Pamela Jofré P. y Marianne Krebs S.	625
Constipación funcional. Dras. Pamela Jofré P. y Mónica González Y.	633
Pancreatitis aguda. Dra. María Fernanda Bello M.	639
Fibrosis quística insuficiencia pancreática. Dra. Elizabeth Navarro D.	645
Enfermedad por hígado graso no alcohólico pediátrico (EHGNAP). Dras. Lorena Rodríguez G. y Gloria Ríos M.	651
Falla hepática aguda. Dres. María José de la Piedra B., Claudia Rojo L. y Juan Cristóbal Gana A.	657
Colestasia en menores de 3 meses. Dres. Marcela Godoy P. y Humberto Soriano B.	665
Ascitis en niños. Dra. Liliana Fierro C.	671

NÓMINA DE AUTORES

Solange Agar Farné

Hospital San Juan de Dios.
Clínica Indisa.

Ignacio Alfaro Pérez

Facultad de Medicina Universidad de Concepción.
Hospital Regional de Concepción.

Francisco Alliende González

Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo.

Manuel Álvarez Lobos

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Juan Pablo Arab Verdugo

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Juan Pablo Arancibia Poch

Clínica Santa María.

Gonzalo Araneda Muñoz

Hospital Naval Almirante Nef.
Clínica Ciudad del Mar.
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Alex Arenas Aravena

Complejo Asistencial Dr. Sótero Del Río.

Marco Arrese Jiménez

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Elizabeth Arriagada Hernández

Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas.
Hospital Clínico San Borja-Arriarán.

Francisco Barrera Martínez

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Fernanda Bello Marambio

Facultad de Medicina Universidad de Concepción.
Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción.

Carlos Benítez Gajardo

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Julio Benítez Pérez

Hospital Sótero del Río.
Clínica Las Condes.

Zoltan Berger Fleiszig

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

Javier Brahm Barril

Sección Gastroenterología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universidad de Chile.
Clínica Las Condes

María Ester Bufadel Godoy

IntegraMédica.
Clínica RedSalud Providencia.

Luis Bustamante Herrera

Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco).
Hospital Pitrufuquén.

Paulina Canales Ramírez

Hospital Exequiel González Cortes.
Clínica Santa María.
Clínica Indisa.

Lorena Castro Solari

Clínica Universidad de los Andes.

Máximo Cattaneo Buteler

Sección Gastroenterología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universidad de Chile.
Clínica Las Condes

Daniel Cisternas Camus

Clínica Alemana de Santiago
Facultad de Medicina. Universidad del Desarrollo.

Colomba Cofré Dougnac

Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Jorge Cordero Orellana

Hospital Mauricio Heyermann Torres, Angol.
Centro de Salud Digestiva Gastrocord, Angol.

Ismael Correa Lira

Clínica Universidad de Los Andes.
Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

Pablo Cortés González

Clínica Alemana de Santiago
Facultad de Medicina. Universidad del Desarrollo

Sylvia Cruchet Muñoz

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos INTA Universidad de Chile.

María José de la Piedra Bustamante

Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Enrique De Madaria

Unidad Biliopancreática, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

Claudia Defilippi Guerra

Sección Gastroenterología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universidad de Chile.
Clínica Las Condes.

Alex Díaz Molina

Hospital Naval Almirante Nef. Viña del Mar.

Luis Antonio Díaz Piga

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Felipe Donoso Guillén

Clínica Las Condes.
Hospital Barros Luco Trudeau.

Alberto Espino Espino

Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Ricardo Estela Petit

Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas.
Hospital Clínico San Borja Arriarán.
Universidad de Chile.

Catalina Farías Aqueveque

Hospital San Borja Arriarán.
Clínica Vespucio.

Rossana Faúndez Herrera

Universidad de Chile.
Hospital San Juan de Dios y Clínica Santa María.

Liliana Fierro Contreras

Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso.

Carolina Figueroa Corona

Clínica Las Condes.

Fernando Fluxá García

Clínica Las Condes.

Juan Cristóbal Gana Ansaldo

Departamento Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Alexandra Ginesta Frings

Hospital Padre Hurtado.
Clínica Alemana.

Marcela Godoy Peña

Unidad de Gastroenterología Pediátrica.
Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Fernando Gómez Letelier

Unidad de Gastroenterología Clínica Alemana de Santiago.
Sección de Gastroenterología Hospital del Salvador.

Macarena Gompertz Geldres

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

Mónica González Yáñez

Hospital Roberto del Río.
Clínica Las Condes.

Nicolás González

Hospital Británico Montevideo, Uruguay.

Francesca Gorziglia Cascardo

Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Ernesto Güiraldes Camerati

Escuela de Medicina. Universidad Andrés Bello, Santiago. Chile.

Paul Harris Diez

División Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Carolina Heredia Peña

Clínica Universidad de Los Andes.
Escuela de Medicina, Universidad de Los Andes.

Macarena Hevia Lillo

Clínica Las Condes.

Karen Hola Chamy

Hospital Naval Almirante Nef.

Daniela Jara Letelier

Hospital del Salvador y Clínica INDISA.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Campus Oriente.

Nicolás Jarufe Cassis

Cirugía Hepatobilio-pancreática y Trasplantes. Clínica Las Condes.

Andrea Jiménez Herlitz

Clínica Las Condes.
Hospital Militar de Santiago.

Pamela Jofré Pavez

Departamento de Pediatría. Universidad de Valparaíso.

Gabriela Klapp Stolzenbach

Hospital Dr. Sótero del Río.
Clínica Universidad de los Andes.

Marianne Krebs Stange

Hospital Gustavo Fricke.

Macarena Larrain Suckel

Hospital Clínico San Borja Arriarán

Raúl Lazarte Cuba

Hospital Clínico Universidad de Chile.
Clínica Hospital del Profesor (CHP).
Clínica Dávila.
Clínica Santa María Sede La Reina.

Jaime Lubascher Correa

Programa de enfermedades inflamatorias intestinales. Clínica Las Condes.

Yalda Lucero Álvarez

Universidad de Chile.
Hospital Roberto del Río.
Clínica Alemana de Santiago.

Marta MacVicar Fernández

Universidad de Concepción.
Hospital Regional de Concepción.

Ana María Madrid Silva

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

Eduardo Maiza Rodríguez

Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.

Carla Mancilla Asencio

Sección Gastroenterología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universidad de Chile.
Clínica Red Salud Vitacura.

Rodrigo Mansilla Vivar

Unidad de Endoscopia Hospital Puerto Montt.
Universidad San Sebastián, sede Patagonia.
Clínica Andes Salud Puerto Montt.

Waldo Martínez Muñoz

Clínica Colonial.

Óscar Mazza

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Alejandra Menéndez Álvarez

Clínica Indisa.

Gabriel Mezzano Puentes

Gastroenterología - Hepatología. Hospital del Salvador - Universidad de Chile.
Clínica Universidad de los Andes.

Juan Francisco Miquel Poblete

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Hugo Monrroy Bravo

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Cristián Montenegro Urbina

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

Felipe Moscoso Jara

Clínica Alemana de Santiago y Hospital Padre Hurtado.

Pablo Muñoz Dimitrov

Sección Gastroenterología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universidad de Chile.
Clínica Las Condes.

Alex Navarro Reveco

Clínica Alemana de Santiago
Facultad de Medicina. Universidad del Desarrollo.

Elizabeth Navarro Díaz

Hospital Exequiel González Cortés.
Clínica Indisa.
Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Campus Sur Universidad de Chile.

Leyla Nazal Ortiz

Departamento de Gastroenterología y Hepatología Clínica Las Condes.

Bruno Nervi Nattero

Departamento de Hematología y Oncología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Blanca Norero Muñoz

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

Paulina Núñez Figueroa

Hospital San Juan de Dios.
Clínica Universidad de los Andes.
Facultad Medicina Universidad de Chile sede Occidente.

Franco Orellana Gárate

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

Miguel O’Ryan Gallardo

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

Carolina Pavez Ovalle

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Tamara Pérez Jeldres

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Hospital San Borja Arriarán, Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas.

Gonzalo Pizarro Jofré

Clínica Las Condes.

Jaime Poniachik Teller

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

Rodrigo Quera Pino

Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Centro de Enfermedades Digestivas.
Universidad de los Andes.

Humberto Reyes Budelovsky

Academia Chilena de Medicina, Instituto de Chile.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Gloria Ríos Marcuello

Clínica Alemana de Santiago - Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo.

Arnoldo Riquelme Pérez

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Violeta Rivas Pacheco

Departamento de Medicina Interna. Universidad de Concepción.
Unidad de Trasplante Hepático y Unidad de Gastroenterología, Servicio de Medicina Interna.
Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.

Juan Pablo Roblero Cum

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

Lorena Rodríguez González

Clínica Alemana de Santiago.
Hospital Universidad de Chile.
Hospital San Juan de Dios / Hospital Fuerza Aérea de Chile.

Claudia Rojo Lillo

Hospital Regional de Antofagasta.

Antonio Rollan Rodríguez

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

Alex Ruiz Salas

Instituto de Medicina, Escuela de medicina, Universidad Austral de Chile.
Clínica Alemana de Valdivia.

Roque Sáenz Fuenzalida

Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo.
Climate Change WGO, Task Force.

Luis Seijas Arteaga

Unidad de Endoscopia digestiva. Hospital San Juan de Dios de La Serena.

Verónica Silva Figueroa

Clínica Vespuccio.

Humberto Soriano Brücher

División Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Alejandro Soza Ried

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Álvaro Urzúa Manchego

Hospital Clínico Universidad de Chile y Clínica Santa María.

José Ignacio Vargas Domínguez

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

María Paula Vial Cerda

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

Alejandro Villalón Friedrich

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Universidad de Antofagasta.

Mónica Villanueva Choquehuanca

Hospital San Juan de Dios
Universidad de Chile
Clínica Alemana de Santiago
Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo.

Juan Carlos Weitz Vattuone

Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.

Rodrigo Wolff Rojas

Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Pamela Yaquich Saud

Hospital San Juan de Dios.
Clínica INDISA.

Rodrigo Zapata Larraín

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

Natalia Zuloaga Ríos

Hospital Exequiel González Cortes, San Miguel.
Hospital El Pino, San Bernardo.
Clínica Santa María.

PRÓLOGO

La Sociedad Chilena de Gastroenterología, tiene entre sus objetivos primordiales “estimular y contribuir al desarrollo y enseñanza de la Gastroenterología en todos sus niveles, con énfasis en sus aspectos científicos, tecnológicos, clínicos y éticos” y “Contribuir al perfeccionamiento de las actividades de estudio, prevención y tratamiento de las enfermedades digestivas”.

Por décadas, hemos procurado cumplir de muchas formas esta misión, y una de ellas, es la edición de una obra cada vez más amplia y de gran utilidad como es el libro que Ud. tiene ya en las manos.

Hemos contado con la colaboración de nuestras asociaciones y filiales y de un grupo de especialistas destacados, de experiencia y de gran visión académica. A quienes se les ha solicitado, abordar una gran variedad de temas de patologías y problemas frecuentes, con una visión actualizada, pragmática y de consulta, para los más diversos usuarios, médicos y no médicos, especialistas y no especialistas, que encontraran en sus páginas, respuestas actualizadas a preguntas clínicas habituales. Se ha tratado de que sea un texto amigable, sucinto, actualizado y útil para nuestra práctica diaria. En esta versión se han incorporado nuevas e interesantes temáticas, así como también se ha dedicado una parte sustancial del libro a las enfermedades digestivas en pediatría.

Sabemos de las limitaciones que poseen los libros y entre ellas, la pérdida rápida de vigencia de algunos conceptos cuando se duplica el número de publicaciones en la ciencia, cada 2 meses aproximadamente.

Una virtud en este texto es el tratar de que los conceptos vertidos sean los más estables posibles, con meditadas reflexiones de potenciales proyecciones futuras.

Esta nueva edición queremos dedicarla especialmente a las víctimas de la pandemia del SARS-CoV-2, vaya para ellas y sus familias nuestro cariño y acompañamiento.

Agradecemos el trabajo y entrega del comité editor, de los autores, de la editorial IKU y especial reconocimiento para nuestra secretaria de Docencia Sra. Kane Sugiura por su incansable compromiso con este libro.

Igualmente vaya nuestro merecido reconocimiento a los editores de versiones anteriores de esta publicación, Dr. Juan Carlos Weitz, Dr. Zoltán Berger, Dr. Samuel Sabah, Dr. Hugo Silva y Dr. Arnoldo Riquelme, en cuya labor se inspira esta nueva edición.

Nuestro fin último es que, gracias a iniciativas como ésta, seamos mejores en nuestra profesión y en el abordaje de las enfermedades digestivas, en beneficio de nuestros pacientes.

Disfrútenlo!!

*Roque Sáenz F.
Robinson González D.
Comité Editorial.*

DOLOR ABDOMINAL

Dr. Manuel Álvarez L.

Introducción

El dolor abdominal corresponde a una percepción sensitiva desagradable localizada o referida al abdomen, acompañada frecuentemente de una experiencia emocional molesta e incómoda. La mejoría o alivio del dolor es considerado un objetivo universal para cualquier ser humano y prácticamente todas las personas han experimentado dolor abdominal alguna vez en su vida, independiente de su condición.

El dolor abdominal es el principal síntoma de la mayoría de las enfermedades del sistema digestivo y puede ser causado por trastornos leves o autolimitados, pero también por condiciones graves que pueden poner en riesgo al paciente, por lo que un adecuado conocimiento por parte del médico de las causas, del pronóstico y tratamiento es esencial.

La anamnesis y el examen físico son los pilares del diagnóstico y no pueden ser reemplazados por exámenes de laboratorio o imágenes. El establecer su origen puede presentar diversos grados de dificultad, debido a la diversidad y características anatómicas de todos los órganos contenidos en esta cavidad. Adicionalmente, el dolor puede originarse fuera de la cavidad abdominal como la pelvis, columna vertebral, pared abdominal, tórax y retroperitoneo. Además, diversas condiciones pueden hacer que los dolores abdominales tengan presentaciones atípicas como la edad avanzada o una inmunodepresión entre otras.

Etiopatogenia y Fisiopatología

El dolor abdominal puede ser activado a través de tres vías neurales:

Dolor visceral

Es transmitido por fibras nerviosas desde distintos tejidos, pero en especial están originadas en las vísceras huecas abdominales. Las fibras nerviosas de los diferentes órganos abdominales se sobreponen, además de transmitir los estímulos aferentes por ambos lados de la médula espinal lo que explica la poca especificidad del síntoma. Diferentes estímulos como distensión, tracción del mesenterio, isquemia y estímulos químicos o mediadores inflamatorios pueden producir un dolor sordo, difuso o mal localizado, poco característico, frecuentemente con exacerbaciones cólicas. Tiende a situarse más en epigastrio, periumbilical o en la zona media suprapúbica y presenta mayores variaciones y duración que el dolor parietal.

Dolor parietal o somático

Transmitido por nervios somáticos desde el peritoneo parietal, músculo o piel, viajan por una vía unilateral en la médula espinal. Habitualmente es un dolor bien localizado e intenso (epicrítico) que se origina cuando el proceso inflamatorio patológico afecta el peritoneo parietal o la pared abdominal.

Dolor referido

Participan nervios aferentes de diferentes sitios que comparten vías a nivel central, por ejemplo, la pleura parietal y la pared abdominal. Es un dolor en zona alejada del órgano enfermo.

Enfrentamiento del dolor abdominal

En la aproximación diagnóstica y terapéutica suele separarse el dolor abdominal agudo del dolor crónico. Aunque esta separación es más bien una convención, ayuda en el enfrentamiento del dolor abdominal. Con relación a las etiologías del dolor abdominal existe un largo listado de causas de dolor abdominal, las que podemos agrupar según la ubicación del dolor (Tabla 1).

Dolor abdominal agudo

Aunque se define como aquel dolor que lleva menos de 3 meses, este habitualmente tiene una duración inferior a las 48 h. Algunos autores precisan que es el dolor abdominal que lleva menos de 6 semanas para diferenciarlo del dolor abdominal subagudo que dura entre 6 y 12 semanas. El dolor abdominal agudo habitualmente aparece de forma repentina y sucede como respuesta a un trauma tisular y existe una correlación importante entre la intensidad del dolor y la patología desencadenante, y una vez que se produce la curación de la lesión subyacente su evolución natural es disminuir hasta desaparecer. El dolor abdominal es un motivo de consulta frecuente y puede llegar a representar entre un 5%-10% de las visitas al servicio de urgencia en diferentes partes del mundo, incluido Chile.

Diagnóstico

Debido a la amplia variabilidad de condiciones y consecuencias del dolor abdominal, una exhaustiva anamnesis y examen físico son cruciales. Los exámenes de laboratorio y de imagen, siempre guiados por la clínica, pueden ayudar mucho en su enfrentamiento.

1. Historia clínica

Es necesario obtener una descripción completa y detallada del dolor del paciente y de los síntomas asociados, incluido una anamnesis remota como historial médico, quirúrgico y social, ya que puede proporcionar una información crucial y certera para el proceso diagnóstico. La lengua española ofrece la mnemotecnica “ALICIAS”, como una forma de obtener los puntos clave del síntoma dolor:

A: Aparición (súbito, insidioso).

L: Localización.

I: Irradiación.

Tabla 1. Etiología del dolor abdominal según localización del dolor

<p>Hipocondrio derecho Vesícula biliar. Conductos biliares. Hepatitis aguda. Absceso hepático. Pancreatitis. Esofagitis. Úlcera péptica. Obstrucción intestinal. Apendicitis retrocecal. Enfermedad inflamatoria intestinal. Cólico nefrítico. Pielonefritis. Absceso infradiafragmático. Inflamación del lóbulo inferior del pulmón derecho. Embolia pulmonar. Neumotórax. Insuficiencia cardíaca congestiva. Síndrome intestino irritable. Herpes zoster. Osteocondritis costal baja.</p>	<p>Epigastrio Dispepsia funcional. Reflujo gastroesofágico. Alteraciones de la mucosa gástrica y duodenal. Úlcera péptica gástrica y duodenal. Gastroenteritis. Conductos biliares. Hepatitis aguda. Pancreatitis. Pseudoquistes pancreáticos. Neoplasias malignas del esófago, estómago, páncreas y colon. Isquemia intestinal. Aneurisma aorta abdominal. Infarto agudo de miocardio. Pericarditis. Síndrome intestino irritable. Dolores centralmente mediados.</p>	<p>Hipocondrio izquierdo Úlcera péptica. Pancreatitis. Pseudoquistes o neoplasias pancreáticas. Ruptura o infarto esplénico. Isquemia del ángulo esplénico del colon. Neoplasias malignas del estómago o colon. Cólico nefrítico. Pielonefritis. Absceso infradiafragmático. Inflamación del lóbulo inferior del pulmón izquierdo. Embolia pulmonar. Neumotórax. Síndrome intestino irritable. Herpes zoster. Osteocondritis costal baja.</p>
<p>Flanco derecho Cólico nefrítico. Pielonefritis. Infarto renal. Enfermedad inflamatoria del intestino. Diverticulitis. Obstrucción intestinal. Neoplasia de colon. Hernia abdominal. Apendicitis retrocecal. Síndrome del intestino irritable.</p>	<p>Periumbilical Etapa temprana de apendicitis. Gastroenteritis. Obstrucción intestinal. Enfermedad inflamatoria del intestino. Isquemia intestinal. Dolor abdominal centralmente mediado. Pancreatitis. Aneurisma de la aorta abdominal. Hernia abdominal.</p>	<p>Flanco izquierdo Cólico nefrítico. Pielonefritis. Infarto renal. Enfermedad inflamatoria del intestino. Diverticulitis. Obstrucción intestinal. Neoplasia de colon. Hernia abdominal. Síndrome del intestino irritable.</p>
<p>Fosa ilíaca derecha Apendicitis. Adenitis mesentérica. Intestino delgado y grueso (obstrucción, infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal, intususcepción ileocecal). Diverticulitis. Síndrome del intestino irritable. Neoplasia de colon. Aparato urogenital (cólico nefrítico, pielonefritis, salpingitis, quiste ovárico, torsión ovárica, ruptura o neoplasia ovárica, embarazo ectópico, torsión testicular). Absceso (pélvico, lumbar). Inflamación articulación sacroilíaca. Hernia inguinal o crural.</p>	<p>Hipogastrio Apendicitis. Diverticulitis. Obstrucción intestinal. Enfermedad inflamatoria del intestino. Síndrome del intestino irritable. Dolor centralmente mediado. Neoplasia de colon. Salpingitis. Enfermedad inflamatoria pélvica. Cólico nefrítico. Cistitis. Prostatitis. Absceso pélvico. Hernia inguinoescrotal.</p>	<p>Fosa ilíaca izquierda Diverticulitis aguda. Apendagitis. Enfermedad inflamatoria del intestino. Vólvulo del colon sigmoide. Enfermedades infecciosas colónicas. Síndrome del intestino irritable. Neoplasia de colon. Aparato urogenital (cólico nefrítico, pielonefritis, salpingitis, quiste ovárico, torsión ovárica, ruptura o neoplasia ovárica, embarazo ectópico, torsión testicular). Inflamación de la articulación sacroilíaca. Hernia inguinal o crural.</p>

C: Carácter (cólico, sordo, pulsátil, punzante).

I: Intensidad.

A: Agravantes, atenuantes.

S: Síntomas asociados.

2. Examen físico

El examen físico es vital en la evaluación del dolor abdominal. El aspecto general es lo primero que observamos cuando nos enfrentamos a un paciente. Adicionalmente evaluamos los signos vitales como frecuencia cardíaca, temperatura, presión arterial, fiebre.

En el examen abdominal específico, la inspección es importante para la detección de cicatrices quirúrgicas, cambios en la piel y observar si hay distensión abdominal. En los casos de distensión, la percusión permitirá la diferenciación entre aire y ascitis. La auscultación de los ruidos intestinales y la detección de soplos puede ayudar en la evaluación. La palpación abdominal es la evaluación que más ayuda en orientar a la causa del dolor, determinar la presencia o ausencia de peritonitis o una masa abdominal.

3. Laboratorio

La decisión de realizar o no exámenes o pruebas de laboratorio debe estar siempre guiada por la condición clínica del paciente. En caso de sospecha de infección, pérdida de sangre, pancreatitis, patología biliar, apendicitis o diverticulitis los exámenes sanguíneos son necesarios. Además, son recomendables análisis de orina en pacientes con sospecha de patologías urinarias o para estudio de embarazo en mujeres en edad fértil.

4. Imágenes

El apoyo con métodos de imagenología se debe realizar en forma racional y criteriosa, ya que gran parte de los cuadros quirúrgicos son de diagnóstico clínico. Para los dolores de hipocondrio derecho e hipogastrio se recomienda como primera aproximación una ecografía abdominal. Para los dolores ubicados en otra localización la TAC es superior a la ecografía. En el dolor ubicado en epigastrio o en el hipocondrio izquierdo que puede ser causado por una variedad de condiciones clínicas, las recomendaciones de imagen no son claras. Se debe evaluar si se requiere de una ecografía, endoscopia digestiva alta o una TAC con cortes gastrointestinales superiores.

Abdomen agudo

Es importante mencionar el concepto de “abdomen agudo” que corresponde a un diagnóstico provisorio, que se utiliza para enfrentar una enfermedad caracterizada por dolor abdominal de etiología desconocida, de iniciación brusca y reciente, el cual es constante e intenso, que suele acompañarse de afectación del estado general y palpación abdominal dolorosa que, dejada a su espontánea evolución sin tratamiento, tiene el potencial de causar complicaciones incluida la muerte del paciente.

Se han establecido 5 patrones clínicos de abdomen agudo que se deben identificar al evaluar a un paciente:

1. Dolor abdominal y *shock*.
2. Peritonitis generalizada.
3. Peritonitis localizada (restringida a uno de los cuadrantes del abdomen).
4. Obstrucción intestinal.
5. Etiologías médicas importantes.

Frente a cada uno de estos patrones se requerirá de una acción específica. Así, resulta trascendente identificar el patrón clínico para saber qué se debe hacer con el paciente.

Enfrentamiento práctico

Al aproximarse a un paciente con dolor abdominal agudo, se debe evaluar simultáneamente una serie de acciones prácticas adicionales partiendo por la derivación o no a un servicio de urgencia para:

- Monitorización/electrocardiograma.
- Accesos venosos y apoyo hemodinámico con volumen.
- Oxígeno.
- Analgesia: el lograr controlar el dolor es un derecho para todos los pacientes. En general se consigue con antiespasmódicos, analgésicos como paracetamol o metamizol o en algunos casos antiinflamatorios no esteroideos. Dolores que requieren para su control opiáceos deben hacernos pensar en un cuadro grave abdominal y que requieren de una completa y rápida evaluación de su estado abdominal.

Dolor abdominal crónico

Dolor crónico, en general, se ha definido como “el dolor que se extiende más de 3 o 6 meses desde su aparición o más allá del periodo de curación de una lesión tisular, o que está asociado a una condición médica crónica”. Aunque algunos autores separan el dolor abdominal que puede estar presente todo el tiempo (dolor crónico) de aquel que aparece y desaparece (dolor recurrente), actualmente no se hace mayor diferencia entre aquellos dolores continuos o recurrentes y se exige una frecuencia mínima de a lo menos una vez a la semana y de 6 meses desde su inicio.

El dolor abdominal crónico tiende en general a tener un carácter visceral, por lo que es un dolor sordo, pobremente localizado, que puede aumentar y desaparecer gradualmente como un dolor cólico, que suele distribuirse en todo el abdomen o ir migrando, aunque pueden existir puntos de mayor dolor y puede aumentar en reposo. El síntoma dolor, es el eje cardinal para una serie de enfermedades o condiciones gastrointestinales frecuentes, clásicamente denominadas enfermedades digestivas funcionales, que actualmente se les denomina trastornos en la interacción intestino-cerebro como son el síndrome de intestino irritable, dispepsia funcional, síntomas funcionales de la vesícula biliar o esfínter de Oddi, y los dolores abdominales centralmente mediados.

Tabla 2. Características diferenciadoras entre el dolor abdominal orgánico y el dolor abdominal funcional (alteración de la interacción intestino-cerebro)

Característica	Dolor orgánico	Dolor funcional (Eje intestino-cerebro)
Edad de inicio	Cualquier edad	Menor de 45 años
Dolor nocturno	+/-	-
Intensa irradiación posterior	+/-	-
Historia familiar de enfermedades digestivas orgánicas	+/-	-
Baja de peso/desnutrición	+/-	-
Cambio en el hábito intestinal	+/-	-
Sangre esteatorrea o lientería en deposición	+/-	-
Signos carenciales	+/-	-
Fiebre/palidez/ictericia	+/-	-
Adenopatías	+/-	-
Masa abdominal	+/-	-
Enfermedad perianal	+/-	-
Síntomas extraintestinales (CEP, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, EAA, artritis)	+/-	-

CEP: Colangitis esclerosante primaria, EAA: espondiloartritis anquilosante.

El cuadro de dolor abdominal mediado centralmente es menos frecuente que los otros trastornos del eje intestino-cerebro y se distingue de ellos por ser más continuo, no presentar gran relación con eventos fisiológicos como la ingesta de alimentos o la evacuación, causar importantes limitaciones en la vida diaria, no es simulado, ni cumple criterios para otra condición orgánica o del eje intestino-cerebro. En el eje intestino cerebro la microbiota puede jugar un papel importante y los cuadros de sobrecrecimiento bacteriano intestinal frecuentemente pueden presentar dolor abdominal.

El dolor abdominal crónico es un motivo muy frecuente de consulta en medicina a todo nivel, en especial en medicina primaria. La anamnesis y el examen físico son los pilares para diferenciar los dolores de carácter orgánico de aquellos funcionales (alteraciones de la interacción intestino-cerebro).

En los cuadros que presenten signos de alarma u organicidad deberemos precisar la causa del trastorno y según eso el tratamiento adecuado. Por otro lado, en los cuadros funcionales o por alteraciones del eje intestino-cerebro nuestro foco primordial es el tratamiento, aunque algunos autores proponen siempre descartar una intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca y realizar exámenes de deposiciones para evaluar la presencia de *Giardia lamblia* y medir el nivel de calprotectina fecal como un indicador de patologías orgánicas lumenales del colon y del intestino delgado distal.

Signos de alarma que orientan a una condición orgánica son aparición del dolor después de los 45 años, baja de peso, fiebre, hemorragia digestiva, esteatorrea, lien-

Tabla 3. Etiologías más comunes de los dolores abdominales crónicos

Causas digestivas	Causas no digestivas
Malabsorción de lactosa	<i>Renal</i>
Síndrome de intestino irritable	Litiasis
Dispepsia funcional	
Parasitosis (Giardia)	<i>Ginecológicas</i>
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal	Endometriosis
Dolor abdominal mediado centralmente	Ovulación hemorrágica o dolorosa
Hipersensibilidad al gluten no celíaca	
Diarrea colérica	<i>Neurológicas</i>
Colitis microscópica	Radiculopatías (diabetes o posherpéticas)
Enfermedad celíaca	Compresión neural o radicular
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Enfermedad diverticular sintomática no complicada	<i>Causas metabólicas/genéticas</i>
Litiasis biliar	Angioedema intestinal
Diverticulitis	Porfiria aguda intermitente
Úlcera péptica	Fiebres periódicas hereditarias (fiebre mediterránea recurrente)
Pancreatitis crónica	Cetoacidosis diabética
Cáncer gástrico	Enfermedad de Addison
Cáncer de colon	
Cáncer de páncreas	<i>Otras</i>
Íleo intestinal intermitente	Dolor de la pared abdominal
Isquemia intestinal	Osteocondritis costal baja
Pseudoobstrucción intestinal crónica	
Tuberculosis intestinal	

tería, anemia, ictericia, coluria, dolor que despierta en la noche, irradiación intensa al dorso, cambios en el hábito intestinal o antecedentes familiares de enfermedades digestivas. En el examen físico la presencia de desnutrición, anemia, fiebre, signos carenciales, lesiones cutáneas o de mucosas, artritis, ictericia, alteraciones perianales, adenopatías o masa abdominal sugieren también organicidad (Tabla 2).

Las etiologías más comunes de los dolores abdominales crónicos son enunciadas en la Tabla 3. En su gran mayoría son secundarias a una alteración de la interacción intestino-cerebro y una adecuada anamnesis y examen físico permiten orientar adecuadamente el enfrentamiento médico. Un criterioso uso de los exámenes de laboratorio e imágenes permite en un subgrupo de pacientes precisar la etiología del dolor con el fin de tratar la causa y lograr el alivio del dolor abdominal que es uno de los objetivos primarios del equipo médico.

Referencias

- Daniels J, Griffiths M, Fisher E. Assessment and management of recurrent abdominal pain in the emergency department. *Emerg Med J.* 2020;37(8):515-521.
- García E. "Perfil de Consulta del Servicios de Urgencia de Atención Primaria, Padre Joan Alsina de la Comuna de San Bernardo". 2013. <http://www.saludpublicachile.cl/>

3. Goic A. *Semiología Médica*. 2nd ed. Santiago: Mediterráneo, 1999. Pags. 77-81.
4. Kamboj AK, Hoversten P, Oxentenko AS. Chronic Abdominal Wall Pain: A Common Yet Overlooked Etiology of Chronic Abdominal Pain. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):139-144.
5. Keefer L, Drossman D, Guthrie E, et al. Centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain. *Gastroenterology* 2016;150(6):1408-1419.
6. Lacy B, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1393-1407.
7. Manterola C, Vial M, Moraga J, Astudillo P. Analgesia in patients with acute abdominal pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD005660.15.
8. Marasco G, Verardi FM, Eusebi LH, et al. Diagnostic imaging for acute abdominal pain in an Emergency Department in Italy. *Intern Emerg Med*. 2019;14(7):1147-1153.
9. Nagle A. Acute abdominal pain, In: Ashley S, Wilmore DW, Klingensmith ME, Cance WG, Napolitano LM, Jurkovich GJ, Pearce WH, Pemberton JH, Soper NJ, editors. *ACS surgery: principles and practice* 2011. BC Decker: Chicago. IL, 2011.
10. Pichetshote N, Pimentel M. An Approach to the Patient With Chronic Undiagnosed Abdominal Pain. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(5):726-732.

DIARREA AGUDA

Dra. Solange Agar F.

Definición

Según la OMS y la OPS se define diarrea aguda como tres o más evacuaciones intestinales líquidas o semilíquidas en 24 h o de al menos una con presencia de elementos anormales (moco, sangre o pus), o más de 250 g de deposiciones semiformadas al día. La que se puede extender hasta 14 días. Si se prolonga más de dos semanas se habla de diarrea prolongada.

La mayoría de los episodios de diarrea aguda son autolimitados y duran menos de 24-48 h. Aun cuando es una enfermedad prevenible y tratable, continúa siendo una causa prevalente de morbilidad sobre todo infantil, figurando actualmente como la segunda causa de muerte de niños menores de cinco años a nivel mundial.

Epidemiología

La diarrea continúa siendo en el siglo XXI un problema prevalente a nivel mundial, a pesar de haber mejorado las condiciones de higiene. En el año 2012, la OMS reportó sobre dos mil millones de casos de diarrea en un año y de estos, hubo 1,9 millones de muertes de niños menores de 5 años por esta causa. En Estados Unidos se reportan cada año aproximadamente 179 millones de casos de gastroenteritis aguda, donde se incluyen 47,8 millones de enfermedades transmitidas por alimentos, con un costo anual superior a US \$145 billones.

En Chile, según estadísticas del año 2017, la diarrea está dentro de las primeras 21 causas de muerte. No se dispone de datos actualizados de incidencia y prevalencia de diarrea aguda a nivel nacional. Sin embargo, en la Encuesta Nacional de Salud realizada en Chile el año 2010, se reportó que 18% de los entrevistados había presentado diarrea en los 15 días previos a esta, sin diferencia de género y según los registros del Departamento de Epidemiología del MINSAL se presentan más de 8 mil consultas semanales por diarrea.

Etiopatogenia

La diarrea es un síntoma en que la mayoría de los casos corresponde a una infección del tracto digestivo producido por diversos organismos, bacterianos, virales y parásitos. La infección se produce por ingesta de agua, alimentos contaminados o bien de una persona a otra por inadecuado lavado de manos. En un porcentaje menor al 20% son atribuibles a otras causas, tales como fármacos (dentro de los cuales destacan los antibióticos), sustancias químicas.

El norovirus sigue siendo la causa más frecuente de gastroenteritis aguda, y el principal agente de morbilidad en mayores de 65 años. En países en vías de

desarrollo, personas inmunocomprometidos o con alteración de la fisiología intestinal los agentes bacterianos juegan un rol importante, siendo los más frecuentes *Shigella*, *Salmonella*, y *Campylobacter sp*, *Escherichia coli enterotoxigénica* y *Vibrio Parahemolyticus*. En diarreas persistentes que se prolonguen hasta 14 días se debe pensar en parásitos tales como *Giardia sp*, *Cryptosporidium*, *Entoameba histolytica* y *Cyclospora microsporidiam*, junto con bacterias tales como *E. coli enteroagregativa*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* y *V parahemolyticus*.

En la gran mayoría de los adultos que presentan diarrea aguda y sin antecedentes de viajes recientes al extranjero, no se identifica un agente etiológico.

Mecanismos fisiopatológicos de la diarrea

La diarrea es consecuencia de la disfunción en el transporte de agua y electrolitos a nivel intestinal, en donde cualquier desorden puede alterar la capacidad secretora y/o absorbiva del intestino delgado y colon.

Esta se puede clasificar según su mecanismo de producción:

Osmótica

Es aquella producida por un aumento de carbohidratos en el lumen intestinal como consecuencia de lesiones de las vellosidades o por invasión de los enterocitos de estas o por presencia de sustancias no absorbibles en el lumen intestinal (lactulosa, sorbitol, lactosa en pacientes con déficit de lactasa).

Secretora

Secundaria a toxinas bacterianas que disminuyen absorción o aumentan secreción.

Inflamatoria o invasora

Se produce daño de la mucosa por inflamación, isquemia o patógenos.

Las características clínicas de la diarrea están directamente relacionadas con los agentes causales que la producen.

En la Tabla 1 se describen los mecanismos y los patógenos más frecuentes relacionados.

Enfrentamiento

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

Una buena anamnesis permite orientar una posible etiología, la cual debe incluir datos epidemiológicos como el consumo de alimentos, el tiempo de latencia desde la ingesta, aparición y duración de los síntomas, ruralidad y si existen más casos relacionados, uso previo de antibióticos u otros medicamentos, hospitalizaciones

Tabla 1. Tipos de diarrea según mecanismo fisiopatológico

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

Adaptado de Humphries R, Linscott A. 2015.

recientes, viajes previos, actividad laboral, etc. Se debe consignar características de las deposiciones, volumen y presencia de elementos patológicos, que nos ayudarán a encontrar un posible factor etiológico.

En el examen físico se debe determinar la presencia de fiebre, grado de deshidratación, compromiso sensorial y nivel de conciencia. El examen abdominal debe consignar puntos sensibles, masas palpables y ruidos hidroaéreos, buscar lesiones en piel que puedan orientar hacia algún agente en particular como el enterovirus.

Se consideran cuadros leves aquellos que presentan una frecuencia diaria menor de 8 deposiciones, afebriles, ausencia o leve dolor abdominal, sin signos de deshidratación. Cuadros graves, son aquellos con diarrea por más de 5 días, fiebre sobre 38,5 °C, sangre en las deposiciones, signos de deshidratación, compromiso de conciencia y dolor abdominal intenso. Tienen peor pronóstico aquellos pacientes mayores de 70 años, inmunocomprometidos y embarazadas, los cuales pueden requerir hospitalización para un manejo más invasivo.

¿Cuándo y cómo estudiar?

La mayoría de los pacientes con diarrea aguda presentan un curso clínico leve de no más de tres días de duración y no requieren mayor estudio ni tratamiento específico.

La Asociación Americana de Gastroenterología recomienda realizar exámenes en aquellos pacientes que presentan un cuadro prolongado (más de 7 días de evolución), diarrea con síntomas moderados a severos, disentería o requieren hospitalización. Sugiere solicitar en estos pacientes un hemograma (en búsqueda de leucocitosis, desviación a izquierda, eosinofilia) VHS, proteína C reactiva, electrolitos plasmáticos, creatinina, nitrógeno ureico y estudio en deposiciones, donde los leucocitos fecales orientan a la presencia de patógenos que invaden la mucosa intestinal. El coprocultivo a pesar de ser una técnica laboriosa, que tarda de 2 a 3 días en tener el resultado, las guías clínicas recomiendan solicitarlo en pacientes con disentería o diarreas de más de 7 días de evolución.

Actualmente se aconseja solicitar PCR múltiple (Filmarray GI), técnica rápida con tasas altas de especificidad y sensibilidad en detectar patógenos en comparación con otras técnicas de cultivo convencional. Este examen detecta material genético del patógeno, pudiendo identificar 22 agentes (14 bacterias, 5 virus y 3 parásitos) con una sensibilidad del 100% y especificidad 98,4% (Tabla 2). Dado que la PCR tiene como limitación la falta de discriminación entre organismos viables o inviables, además con el riesgo de detectar bajas cantidades de gérmenes de DNA/RNA que pueden no estar jugando un rol etiopatogénico, es un examen complementario a los cultivos tradicionales.

La medición de calprotectina fecal, estudios endoscópicos y técnicas de imagen no tienen un rol en el estudio inicial en pacientes con diarrea aguda y se reserva para casos complejos, prolongados y/o con estudio previo negativo.

Tratamiento

Una dieta baja en fibras, hidratación oral con reposición de electrolitos (soluciones de sales de rehidratación oral) es suficiente para la mayoría de los casos de curso leve. No existen estudios contundentes que demuestren que la restricción de alimentos particulares beneficie la mejoría de los síntomas y evolución del cuadro. Se ha descrito que algunos pacientes con diarrea aguda presentan intolerancia transitoria a la lactosa, por lo que se recomienda la restricción de alimentos con lactosa durante el período agudo.

Tabla 2. Agentes infecciosos detectados por el Biofire Array® gastrointestinal panel

Virus	
Adenovirus F 40/41 Norovirus GI/GII Sapovirus	Astrovirus Rotavirus A
Bacterias	
<i>Campylobacter</i> spp <i>Plesiomona shigelloides</i> <i>Vibrio</i> spp <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>E. coli</i> enteropatógena <i>E. coli</i> (stx2) productora de toxina Shiga-like <i>Shigella</i>	<i>Clostridium difficile</i> (toxina A/B) <i>Salmonella</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>E. coli</i> enteragregativa <i>E. coli</i> enterotoxigénica STEC 0157 <i>E. coli</i> enteroinvasiva
Parásitos	
<i>Cyclospora cayatanensis</i> <i>Giardia lamblia</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>

Adaptado de: Buss S N, Leber A, Chapin K et al. Prospective clinical evaluation of the Film Array GI panel. J. Clin. Microbiol 2015; doi:10.1128/JMC.02674-14 Accepted Manuscript Posted Online 14 January 2015.

En relación al uso de fármacos como parte del tratamiento, los agentes antidiarreicos absorbentes (hidróxido de aluminio) no alteran el curso de la enfermedad ni disminuyen la pérdida de líquidos y su beneficio es conseguir cierto control sobre defecación. La loperamida aumenta la absorción de agua y electrolitos, disminuye la motilidad y secreción intestinal. La dosis recomendada es 4 mg inicialmente, seguida por 2 mg después de cada episodio de diarrea, no superando los 16 mg al día por 48 horas, no debe indicarse en diarrea por agentes entero-invasores. Puede utilizarse agentes antisecretores como el subsalicilato de bismuto y racecadotril, los cuales tienen utilidad en diarreas leves a moderadas con beneficios similares a la loperamida, pero con menores efectos adversos, su uso es recomendado en diarreas secretoras como la causada por el *rotavirus*.

Los probióticos tienen un rol en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas agudas digestivas, actúan sobre la función inmune del huésped y la homeostasis intestinal, pueden modular la microbiota intestinal por lo que es factible plantear su uso en el tratamiento de diarreas agudas. El uso de probióticos juega un papel importante en el manejo de diarreas secundarias al uso de antibióticos.

La evidencia no apoya el uso de terapia antimicrobiana empírica en diarrea aguda, exceptuando los casos donde la probabilidad de infección bacteriana sea alta. Si los test diagnósticos, identifican un microorganismo patógeno podemos guiar la terapia según la etiología que corresponda (Tabla 3).

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

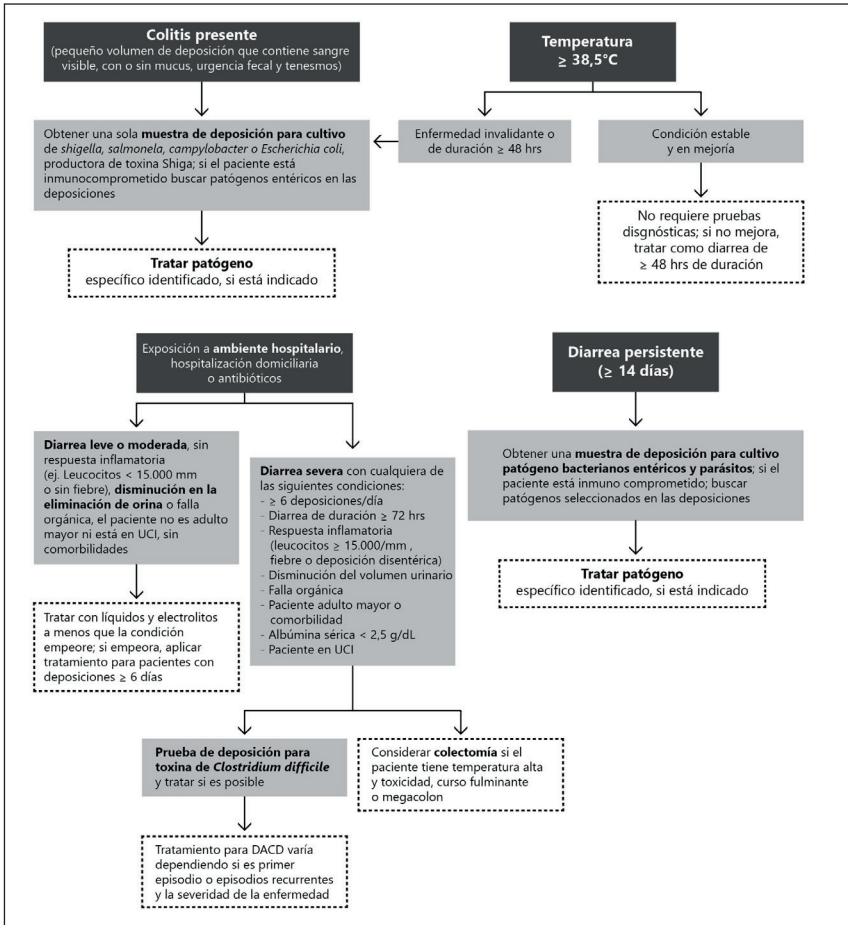
En el Algoritmo 1 se muestra un esquema de manejo de estos pacientes.

Tabla 3. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de infecciones entéricas por organismos específicos en adultos

Enfermedad entérica	Método diagnóstico	Terapia antimicrobiana
<i>Shigellosis</i>	Coprocultivo	Ciprofloxacino 750 mg/día por 3 días o azitromicina 500 mg/día por 3 días
Salmonelosis no tifoidea	Coprocultivo	No tratar en pacientes sin enfermedad severa. En caso contrario, levofloxacino 500 mg/día oral por 7-10 días o ceftriaxona 1-2 g iv por 7-10 días (14 días en inmunocomprometidos)
Fiebre tifoidea, fiebre entérica o salmonelosis bacterémica	Hemo y coprocultivos	Fluoroquinolona o cefalosporina intravenosa por 7 días (14 días en inmunosuprimidos)
Portador crónico de <i>Salmonella typhi</i>	Coprocultivo (persistentemente positivo o en manipulador de alimentos)	Ciprofloxacino 750 mg oral dos veces al día por 4-6 semanas o norfloxacino 400 mg oral dos veces al día por 4-6 semanas. Investigar colelitiasis. Eventual colecistectomía
<i>Campylobacteriosis</i> intestinal	Coprocultivo	Azitromicina 500 mg oral por 3 días o eritromicina 500 mg oral 4 veces al día por 5 días

Enfermedad entérica	Método diagnóstico	Terapia antimicrobiana
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Coprocultivo en medios especiales	Tratar como infección por <i>Shigella</i>
<i>E. coli</i> productora de toxina <i>Shiga</i>	Coprocultivo en medio especial	No antibióticos. Sólo tratamiento de soporte, incluyendo diálisis para insuficiencia renal
<i>Vibrio</i> no cólera	Coprocultivo en medio con TCBS	Ciprofloxacino 750 mg/día oral por 3 días o azitromicina 500 mg/día oral por 3 días
<i>V. cholerae</i>	Coprocultivo en medio con TCBS	Doxyciclina 300 mg oral por 1 vez
Diarrea del viajero o por <i>E. coli</i> enterotoxigénica	Ninguno	Sin fiebre ni disentería: rifaximina 200 mg oral 3 veces/día por 3 días o ciprofloxacino 750 mg oral 1-3 días; pacientes con fiebre o disentería: azitromicina 1.000 mg oral dosis única
Norovirus	PCR en tiempo real en deposiciones o emesis	Terapia con fluidos y electrolitos. Estudios en voluntarios sugieren que subsalicilato de bismuto mejora síntomas
Rotavirus	Detección rápida de antígeno en deposiciones	Terapia con fluidos y electrolitos
Adenovirus entéricos	Inmunoensayo enzimático en deposiciones.	Terapia con fluidos y electrolitos
<i>Giardiasis</i>	Parasitológico de deposiciones o inmunoensayo enzimático	Tinidazol 2 g oral, dosis única o metronidazol 250 mg oral 3 veces al día por 5-7 días o nitazoxanida 500 mg oral 2 veces al día por 3 días
<i>Criptosporidiosis</i>	Inmunoensayo enzimático en deposiciones	Nitazoxanida 500 mg oral dos veces al día por 3-14 días
Amibiasis intestinal	Parasitológico de deposiciones, inmunoensayo enzimático en deposiciones para antígeno o PCR	Metronidazol 750 mg oral 3 veces al día/5 días más o diloxanida furoato 500 mg oral 3 veces al día por 10 días o paromomicina 25-35 mg/kg/día dividida en 3 dosis por 7 días
<i>Cyclosporiasis</i>	Ensayo en deposiciones con método ácido resistente. Aparece del mismo tamaño que <i>cryptosporidia</i>	Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800 mg respectivamente oral 2 veces al día por 7 días. Prolongar en inmunodeprimidos

Adaptado de: DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. N Eng J Med 2014;370:1532-1540. y Pfeiffer ML, DuPont HL, Ochoa TJ. The patient presenting with acute dysentery-a systematic review. Journal of Infection 2012;64:374-386.



Algoritmo 1. Adaptado de DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. N Eng J Med 2014;370:1532-1540.

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

Diarrea del viajero

Se define como aquella diarrea que se desarrolla en personas que se encuentran de viaje en zonas de alto riesgo (Sudeste asiático, África, América Latina) o hasta 10 días posteriores al regreso. Se presenta en aproximadamente 40% de las personas que viajan a lugares de riesgo, por lo que se recomienda planificar el viaje y evaluar los riesgos de exposición previo al viaje. La mayoría de estudios sugieren el uso de fluoroquinolonas (siendo ciprofloxacino y levofloxacino las más estudiadas), azitromicina (especialmente útil en zonas donde hay *Campylobacter* y *Shigella* resistentes a las fluoroquinolonas) y la rifaximina. También se ha utilizado subsalicilato de bismuto para alivio de sintomatología, no demostrando mejores resultados que el uso de loperamida (mayor información en páginas <https://wwwnc.cdc.gov/travel> o <http://vacunas.minsal.cl/informacion-ala-comunidad/vacunacion-viajero/recomendaciones-viajeros/>).

Prevención

El principal mecanismo para reducir la incidencia de diarrea es el autocuidado, mantener adecuadas condiciones sanitarias, agua potable, lavado de manos, cadena de frío y lavado de alimentos.

Personas que viajan a zonas de alto riesgo, deben recibir consejo respecto a medidas de sanidad e higienización local para prevenir diarrea del viajero.

Referencias

1. DuPont H. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med* 2014; 370:1532-40.
2. Riddle M, Dupont H, Connor B. ACG Clinical Guideline: diagnosis, treatment and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2016;111:602-622.
3. Farthing M, Salam M, Lindberg G, et al. Diarrea aguda en adultos y niños. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2012 www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-spanish.
4. Ministerio de Salud, Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>.
5. Hecht G, Gaspar J, Malespin M. Approach to patient with diarrhea. En Yamada's Textbook of Gastroenterology. John Wiley & Son. 2016. págs 735-56.
6. Gottlieb T and Heather S. Diarrhoea in adults (acute). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217748/>
7. Farfán M, Piemonte P, Labra Y, et al. Panel Filmarray GI en la detección de patógenos entéricos en deposiciones: experiencia preliminar. *Rev Chilena Infectol* 2016;33:89-91.
8. Gregorio G, Gonzáles M, Dans L, Martínez E. Polymer-based oral rehydration solution for treating acute watery diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD006519.

9. de Bruyn G, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD002242.
10. Ministerio de Salud, Chile. Situación Epidemiológica de Enfermedades Gastrointestinales año 2016. http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/02/PPT_ENF_GI_2016_SE_52.pdf.
11. MaryAcree, MD; Andrew M. Davis, MD, MPH. Acute Diarrheal Infections in Adults. *JAMA Clinical Guidlines*. Sep, 12, 2017.
12. Mark S. Riddle. Review Article. Current management of acute diarrheal infections in adults. Departmentt of Preventive Medicine and Biostatistics, Uniformed Services University. 2018.
13. Jae Sung Ahn, SeungIn Seo, Jinseob Kim, Taewan Kim, Jin Gu Kang, Hyoung Su Kim, Woom Geon Shin, Myoung Kuk Jang, Hak Yang Kim. Efficacy of stool multiplex polymerase chain reaction assay in adult patients with acute infectious diarrhea. *World Journal of Clinical Case*. Sep, 2020. 6;8(17):3708-3717.
14. Dr. Raúl Acuña M. Diarrea Aguda. *Rev. Med. Clin Condes* 2015;26(5):676-686.

DIARREA CRÓNICA

Dra. Carolina Figueroa C.

Introducción

Diarrea crónica (DC) se define como un cuadro de más de 4 semanas de evolución con deposiciones de mayor frecuencia (más de 3 deposiciones/día) y menor consistencia de lo normal o deposiciones líquidas (cualquier frecuencia). En el diagnóstico diferencial debe considerarse la incontinencia fecal y la impactación fecal con diarrea por rebalse. Es un motivo frecuente de consulta en gastroenterología y su prevalencia se estima entre el 4%-5%.

El impacto de los síntomas de la DC y los diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta dependen de la circunstancia clínica. Un paciente con diarrea continua de 6 semanas de evolución necesita un enfoque diferente a otro paciente con DC acuosa intermitente por más de 5 años. La presencia de síntomas de alarma, como sangre en las deposiciones o baja de peso, obligan a realizar estudios más invasivos como colonoscopia y biopsias.

Manifestaciones clínicas

Una anamnesis detallada y un examen físico completo son fundamentales para orientar el estudio etiológico. Datos clínicos relevantes incluyen los siguientes:

1. Historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), neoplasias o enfermedad celíaca.
2. Antecedentes de cirugías: resecciones de íleon o ileocecales pueden favorecer el desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano intestinal o determinar malabsorción o diarrea por ácidos biliares. El 10% de los pacientes colecistectomizados pueden tener diarrea por ácidos biliares, con tránsito acelerado y aumento del ciclo enterohepático de los mismos.
3. Enfermedad pancreática previa: Considerar pancreatitis crónica.
4. Enfermedades sistémicas: Diabetes, tirotoxicosis, hipoparatiroidismo.
5. Abuso de alcohol.
6. Dieta: consumo excesivo de cafeína, bebidas energéticas, lactosa en intolerantes, exceso de FODMAPs (oligo-, di-, mono-sacáridos y polioles fermentables)
7. Fármacos: IECA, suplementos de magnesio, gliptinas, antibióticos, antidepresivos.
8. Viajes: descartar infecciones, parasitosis.
9. Uso de antibióticos recientes, puede sugerir infección por *Clostridioides difficile*.
10. Baja de peso, anemia dolor o déficit nutricionales hacen pensar en enfermedad celíaca o (EII).

Una clasificación clínicamente relevante y que es útil para el enfrentamiento inicial de este cuadro es distinguir entre diarrea orgánica o funcional y diferenciar

si hay malabsorción o se trata de una diarrea inflamatoria de origen colónico. La DC funcional característicamente es intermitente, con períodos de pocos días de diarrea que pueden intercalarse con períodos de deposiciones normales o incluso estreñimiento. Es acuosa, sin sangre (aunque puede tener mucus), solo diurna y no se asocia a baja de peso u otros signos de alarma (como anemia o compromiso nutricional). Una diarrea de pocos meses de duración, predominio nocturno, continua y con baja de peso sugiere un cuadro orgánico. Sin embargo, la ausencia de estos síntomas no excluye algunas causas como colitis microscópica o enfermedad de Crohn.

La diarrea de origen orgánico a su vez puede clasificarse como diarrea inflamatoria, diarrea con malabsorción (esteatorrea) y diarrea acuosa. La anamnesis permite, en muchos casos, establecer el segmento intestinal potencialmente afectado. La presencia de deposiciones líquidas o pastosas, voluminosas y brillantes sugieren malabsorción (eventual origen pancreático) y su asociación con dolor cólico periumbilical orientan a origen en el intestino delgado proximal. En cambio, deposiciones semilíquidas o líquidas, de escaso volumen, con sangre, mucosidad o pus, asociado a urgencia o tenesmo y dolor hipogástrico, sugieren diarrea inflamatoria, originada en colon izquierdo y/o recto.

Diagnóstico

El estudio inicial debe incluir exámenes generales como hemograma-VHS, albuminemia, calcemia, creatinina, electrolitos plasmáticos, pruebas de función hepática y tiroidea, niveles de vitamina B-12 y folato, PCR y marcadores de enfermedad celíaca (anticuerpos antitransglutaminasa o antiendomiso y niveles de IgA). Es recomendable también solicitar serología VIH y un estudio parasitológico.

La medición de calprotectina fecal puede ser muy útil para diferenciar cuadros funcionales de EII o diarrea inflamatoria/infecciosa. Se eleva como resultado de la degranulación de los neutrófilos en presencia de inflamación mucosa, alcanzando el lumen intestinal. Es lo suficientemente estable como para medirse en deposiciones. Niveles menores a 50 mcg/g de heces hacen muy poco probable la presencia de EII y, en cambio, niveles superiores a 250 mcg/g sugieren la presencia de inflamación y se correlaciona bien con los hallazgos endoscópicos. En diarreas inflamatorias, especialmente si existe el antecedente de hospitalización reciente o uso de antibióticos, es necesario descartar la infección por *Clostridioides difficile* solicitando toxina o PCR. La colonoscopia está indicada siempre que se sospecha diarrea inflamatoria. El obtener biopsias escalonadas, aún en el caso de no evidenciarse alteraciones endoscópicas, se considera un criterio de calidad en endoscopia y es la única forma de confirmar o descartar colitis microscópica. Si se sospecha patología orgánica de intestino delgado puede solicitarse una enterografía por resonancia o por tomografía. También es posible evaluar el intestino delgado a través de cápsula endoscópica, que permitirá visualizar alteraciones de la mucosa no visibles por otras técnicas y dirigir una eventual enteroscopia para toma de biopsias.

Causas de diarrea crónica

A continuación, se comentan algunas de las causas de diarrea crónica.

Causas frecuentes

Síndrome de intestino irritable (SII)

Se puede establecer el diagnóstico de SII-D con un alto grado de confiabilidad en pacientes con síntomas típicos (criterios de Roma IV), examen físico normal y análisis de sangre y deposiciones normales (calprotectina normal). El tratamiento de esta condición será tratado en otro capítulo de este libro.

Diarrea por ácidos biliares (AB)

Es una de las causas frecuentes de DC. Los estudios para demostrar malaabsorción de AB no se encuentran fácilmente disponibles en nuestro medio. Las pruebas clásicas son la medición AB en deposiciones de 24 h y el test respiratorio con glicocolato marcado con ^{14}C o su detección en deposiciones. Otra prueba utilizada es la medición del ácido homo-taurcólico marcado con selenio 75 ($\text{Se}75\text{HCAT}$), un AB sintético que emite radiaciones gamma. Este AB se absorbe y recircula por la circulación enterohepática. Con el resultado se compara la emisión de radiaciones gamma inicial y a los siete días, se calcula el porcentaje de retención corporal, que permite estimar la severidad de la malabsorción de $\text{Se}75\text{HCAT}$: 10-< 15% leve, 5-< 10% moderada y < 5% severa. Estos estudios no se utilizan de rutina, de manera que en la práctica clínica generalmente se utiliza terapia empírica con colestiramina, evaluando la respuesta y ajustando la dosis según la severidad del cuadro. Puede interferir en la absorción de otros fármacos como levotiroxina, warfarina o anticonceptivos orales por lo que debe ser administrado en horarios diferidos. Puede utilizarse de manera empírica, solo con la sospecha clínica y evaluar la respuesta.

Dieta

La malabsorción de carbohidratos FODMAP y de lactosa, el consumo excesivo de cafeína, alcohol, endulzantes como el sorbitol, goma de mascar pueden ser causas frecuentes de diarrea crónica.

Cáncer colorrectal

El cambio de hábito intestinal y aparición de diarrea puede ser un síntoma de cáncer colorrectal. Podría acompañarse de anemia y no siempre presenta rectorragia. Una colonoscopia es necesaria para hacer el diagnóstico.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La diarrea en la enfermedad de Crohn puede ser intermitente y puede acompañarse de compromiso nutricional. En el caso de la diarrea en la colitis ulcerosa, suele ser disintérica y acompañarse de pujo y/o tenesmo.

En ambos casos la colonoscopia y biopsias es cardinal en el diagnóstico y el manejo dependerá de la localización y severidad del compromiso de la enfermedad.

Las alternativas van desde la mesalazina, pasando por corticoides e inmunomoduladores, hasta terapia biológica y moléculas pequeñas. Hay un capítulo dedicado a estas enfermedades en este libro.

Enfermedad celíaca

En los casos de diarrea crónica siempre debe descartarse dirigidamente esta condición mediante la medición de los anticuerpos previamente mencionados, ya que podría manifestarse solo con diarrea y sin presentar alteraciones nutricionales o anemia. Puede asociarse a otras condiciones como tiroiditis y colitis microscópica. El diagnóstico se certifica con biopsias duodenales compatibles.

Colitis microscópica

Existen dos formas de presentación del punto de vista histopatológico: colitis colagenosa y colitis linfocítica. Clínicamente se manifiestan como diarrea crónica, acuosa con o sin dolor abdominal y sin alteraciones endoscópicas. La prevalencia de colitis microscópica varía de 1-25/100.000 hab/año. Ambas formas son más frecuentes en mujeres. (colitis colagenosa 77%, colitis linfocítica 68%) y la edad media de presentación son 60 años. Sin embargo, hasta un 25% de los casos puede presentarse en menores de 45 años. Para el diagnóstico debe realizarse una colonoscopia y tomar biopsias escalonadas, aunque la mucosa se vea sana. En el examen microscópico se observa un incremento en el número de linfocitos intraepiteliales y en la lámina propia ($> 20/100$ células) en ambas formas de colitis microscópica, junto con una banda de colágeno subepitelial engrosada ($> 10 \mu\text{m}$) en la colitis colagenosa. La budesonida es el fármaco de elección, aunque algunos pacientes pueden requerir inmunosupresión (*ver capítulo correspondiente*).

Fármacos

Múltiples fármacos pueden ser la etiología de una DC. Entre estos tenemos: antibióticos como los macrólidos, antiinflamatorios no esteroideos, magnesio, hipoglicemiantes orales, drogas antineoplásicas, antidepresivos, inhibidores de la angiotensina, metformina y otros como la furosemida. En algunos casos la suspensión del medicamento es suficiente para aliviar la sintomatología.

Causas infrecuentes

Sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado (SIBO)

El intestino delgado normalmente tiene una baja población bacteriana (menos de 10^4 unidades formadoras de colonias (ufc)/ml en yeyuno proximal), en comparación con las 10^9 - 10^{12} ufc/ml que se encuentran en el intestino grueso. Alteraciones anatómicas (resecciones intestinales con asa ciega, estenosis, daño actínico), inmunológicas (diabetes, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas) o motoras (esclerodermia o pseudo-obstrucción intestinal), favorecen SIBO y deben considerarse para plantear el diagnóstico. Las manifestaciones incluyen diarrea crónica, meteorismo, dolor abdominal. En algunos casos puede causar anemia ferropénica o por déficit de vitamina B₁₂. El diagnóstico puede establecerse con un test de aire

espirado con glucosa o lactulosa, aunque existen importantes reparos respecto a su sensibilidad y especificidad, de modo que un estudio negativo no descarta SIBO y un test positivo, en ausencia de condiciones determinantes o repercusión objetiva, tampoco lo confirma. El tratamiento con antibióticos como Rifaximina o eritromicina puede aliviar los síntomas.

Isquemia mesentérica

Se debe sospechar especialmente en pacientes mayores, con antecedentes cardiovasculares y con dolor abdominal posprandial. Una imagen contrastada abdominal puede ayudar en el diagnóstico.

Insuficiencia pancreática

La deficiencia de enzimas pancreáticas provoca malabsorción de grasas, lo que genera disminución de la consistencia de las heces y aumento de su volumen. Se define esteatorrea una eliminación de grasa > 7 g/día, con dieta que aporte 100 g de grasa al día (coeficiente de absorción de grasa $< 93\%$). La esteatorrea de causa pancreática solo se produce cuando existe insuficiencia exocrina avanzada. El aporte oral de enzimas pancreáticas puede resolver esta condición.

Otras causas infrecuentes de diarrea crónica pueden ser: diabetes, hipertiroidismo, enteritis actínica, giardiasis.

Causas raras

Diarrea facticia

El mecanismo más frecuente es el uso subrepticio de laxantes, o agregar agua u orina a las muestras de heces. La probabilidad de este diagnóstico aumenta a medida que se realizan múltiples y repetidos estudios con resultados negativos. Se ha descrito hasta en un 20% de los casos derivados para estudios a centros terciarios. El uso de laxantes puede sospecharse ante el hallazgo de melanosis coli en la colonoscopia.

Tumores neuroendocrinos

Pueden causar diarrea acuosa orgánica debido a la producción de hormonas o péptidos gastrointestinales que pueden ser medidos en sangre u orina, pero no se recomienda como parte del estudio habitual en paciente con diarrea crónica, ya que un porcentaje de estos pacientes pueden presentar valores falsamente positivos y el valor predictivo positivo de estos estudios es inferior al 1%. Deberían solicitarse en pacientes con DC y otros síntomas compatible o con evidencia de un tumor neuroendocrino en alguna imagen. La gammagrafía con octreótido marcado (Octreoscan) o PET-DOTATE pueden ser útil para identificar los tumores neuroendocrinos, siendo este último de mejor rendimiento. El tamaño de la lesión determinará la necesidad de resolución quirúrgica.

Otras causas raras de diarrea crónica son: Enteropatías como enfermedad de Whipple o amiloidosis, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo.

Se sugiere como estudio inicial para el diagnóstico diferencial de la DC realizar:

Exámenes generales que incluya hemograma-VHS, pruebas de función tiroidea, PCR, parasitológico, VIH, calprotectina fecal, marcadores de enfermedad celíaca, estudio parasitológico. Es recomendable descartar también la infección por *Clostridium difficile*. Si este estudio inicial no confirma a etiología y sugiere organicidad, debe completarse el estudio con una colonoscopia con biopsias escalonadas y eventualmente estudio de intestino delgado ya sea por imágenes o cápsula endoscópica.

En la Figura 1 se plantea un algoritmo simple sugerido para el estudio de la diarrea crónica.

En suma, la diarrea crónica es un síntoma que requiere de una evaluación integral de la condición clínica del paciente. Una anamnesis y examen físico adecuado puede orientar a su posible etiología y direccionar el estudio y diagnóstico.

Finalmente, el manejo de esta entidad dependerá de su causa. En el caso de pesquisar enfermedad celíaca, por ejemplo, el tratamiento será la dieta estricta sin gluten. Si la causa es una colitis microscópica, la budesonida es la primera alternativa terapéutica. La DC causada por SIBO responde bien a antibióticos como rifaximina. La diarrea por sales biliares puede ser tratada con colestiramina como ya fue mencionado. El manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal será tratado en *el capítulo correspondiente*.

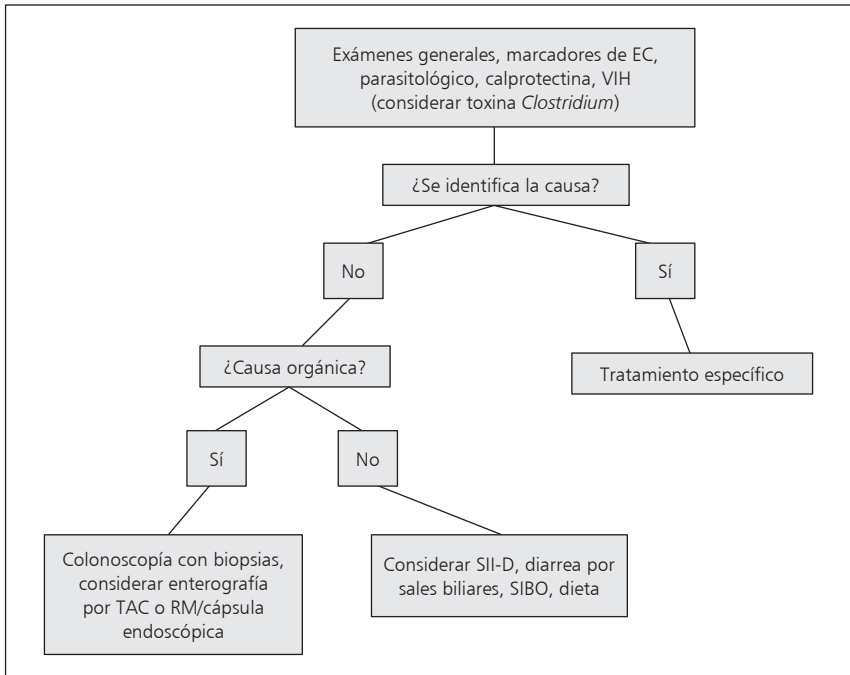


Figura 1. Algoritmo.

Referencias

1. Jaramillo R, Yurgaky J, Otero W. Diarrea poscolecistectomía, enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Med.* 2017;25(2):96-104.
2. Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, et al. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico [Chronic diarrhoea: Definition, classification and diagnosis]. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(8):535-559.
3. Barkun AN, Love J, Gould M, Pluta H, Steinhart H. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(11):653-9.
4. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut.* 2018;67(8):1380-1399.
5. Sadowski DC, Camilleri M, Chey WD, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020;3(1):e10-e27.
6. Camilleri M, Sellin JH, Barrett KE. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Chronic Watery Diarrhea. *Gastroenterology.* 2017;152(3):515-532.e2.
7. Duplessis CA, Gutiérrez RL, Porter CK. Review: chronic and persistent diarrhea with a focus in the returning traveler. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2017;3:9.
8. Kumar M, Broline S, Amerinia R, et al. Comparison of sensitivity of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT and ¹¹¹In-Octreotide SPECT in somatostatin positive neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2014; 55 (supplement 1) 559.
9. Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci.* 2015;60(1):118-124.
10. Shiha MG, Ashgar Z, Fraser EM, Kurien M, Aziz I. High prevalence of primary bile acid diarrhoea in patients with functional diarrhoea and irritable bowel syndrome-diarrhoea, based on Rome III and Rome IV criteria. *EclinicalMedicine.* 2020;25:100465.
11. Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM. Approach to the adult patient with chronic diarrhea: A literature review. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2021;S2255-534X(21)00087-6.
12. Fedor I, Zold E, Barta Z. Microscopic colitis: controversies in clinical symptoms and autoimmune comorbidities. *Ann Med.* 2021;53(1):1279-1284.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

Dres. Felipe Donoso G. y Pablo Muñoz D.

Introducción

La hemorragia digestiva alta corresponde al sangrado originado por una lesión situada entre el esfínter esofágico superior y la flexura duodeno-yeyunal (ángulo de Treitz). Es una causa frecuente de hospitalización en el mundo, presentando una incidencia de entre 40 a 150 casos por 100.000 habitantes.

Las causas de hemorragia digestiva alta varían según las características de la población estudiada, la edad, comorbilidades, uso de medicamentos y otras. Las más comunes son: las úlceras gastroduodenales (que dan cuenta de hasta un tercio de todas las causas), erosiones, várices esófago-gástricas, síndrome de Mallory Weiss, es decir, un desgarramiento mucoso-submucoso inmediatamente distal a la unión gastroesofágica, resultado de un aumento brusco de la presión intraabdominal provocado por emesis. Existen múltiples otras causas de frecuencia esporádica, siendo no identificable la causa de sangrado hasta en un 20% de los pacientes, tras una primera endoscopia.

Clasificación

La clasificación de la hemorragia digestiva alta la divide en 2 grupos: no variceales y variceales. Estas últimas, como su nombre lo indica, se originan en várices esofágicas y/o gástricas secundarias a hipertensión portal en su gran mayoría en pacientes con cirrosis hepática.

Esta distinción resulta fundamental tanto para determinar el tratamiento específico, su morbilidad y mortalidad (Tabla 1).

Tabla 1. Características del sangrado variceal y no variceal de la hemorragia digestiva alta

	No variceal	Variceal
Mortalidad	2%-10%	20% a 40%
Evolución	Autolimitado (80%)	Recidivante
Endoscopia	Urgente: 12 a 24 h del diagnóstico	Antes de 12 h
Uso inhibidores de bomba de protones	Altas dosis	No recomendado
Vasoactivos	No requerido	Previo a endoscopia
Antibióticos	No requerido	Al ingreso
Terapia endoscópica	Sólo en sangrado activo o alto riesgo de resangrado	Siempre

La mortalidad secundaria a la hemorragia digestiva alta ha disminuido en el tiempo, principalmente por el desarrollo de unidades de pacientes críticos y terapias farmacológicas específicas. La mayor mortalidad de la hemorragia variceal se debe al elevado riesgo de desarrollo de daño hepático agudo sobre crónico que se asocia a riesgo de sobreinfecciones bacterianas y disfunción de otros órganos.

Evaluación inicial

Se debe realizar una anamnesis completa, interrogando dirigidamente por el tiempo de evolución, cuantía de las pérdidas hemáticas, síntomas asociados, existencia de episodios previos, comorbilidades, uso de medicamentos (como antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes, anticoagulantes y hierro oral) y otros. Lipotimia, ortostatismo, síncope, oliguria o palpitaciones, sugieren un sangrado mayor. Confusión, agitación o compromiso de conciencia, pueden estar en contexto de compromiso hemodinámico inadvertido o anemia severa.

El examen físico debe ser exhaustivo, verificando el estado de conciencia del paciente, su hemodinamia (presión arterial y frecuencia cardíaca), perfusión clínica, buscando dirigidamente signos sugerentes de daño hepático crónico y coagulopatía (equimosis, petequias, otros). En este tipo de paciente, siempre se debe realizar examen de tacto rectal para determinar las características de las deposiciones.

En los exámenes de laboratorio se debe solicitar hemograma completo, grupo sanguíneo/Rh, pruebas de coagulación, perfil hepático, función renal y lactato. En pacientes con riesgo cardiovascular se deben incluir enzimas cardíacas y electrocardiograma.

Solo a través de una adecuada evaluación inicial, se podrán descartar diagnósticos diferenciales como epistaxis posterior o hemoptisis.

A continuación, se debe determinar si el sangrado digestivo es de origen alto o bajo, ya que existen diferencias significativas en el tratamiento, evolución y mortalidad. La melena puede presentarse en una hemorragia digestiva baja de colon derecho con tránsito intestinal enlentecido. Por el contrario, la presencia de hematoquecia asociada a compromiso hemodinámico sugiere una hemorragia digestiva alta. En el caso de que existan dudas diagnósticas, se deberá manejar como sangrado de origen alto en espera del estudio endoscópico.

Posteriormente, se debe establecer si la hemorragia digestiva alta sugiere una etiología variceal o no. Para ello, como se mencionó previamente, es de vital relevancia una adecuada anamnesis y examen físico. En el laboratorio, la presencia de trombocitopenia asociada a una alteración de las aminotransferasas (GOT/GPT), nos orienta hacia un sangrado de origen variceal, en el contexto de una hipertensión portal. El sangrado digestivo en los pacientes con daño hepático crónico e hipertensión portal corresponde en un 85% a etiología variceal, y sólo en un 15% a no variceal. Por lo anterior, en este tipo de pacientes se deberá iniciar tratamiento de la hemorragia digestiva, como si su origen fuera variceal hasta su verificación endoscópica.

Finalmente, se debe estratificar el riesgo de resangrado y mortalidad del paciente. Dicho riesgo está determinado principalmente por la etiología del sangrado,

comorbilidades, compromiso hemodinámico y disfunción de órganos. La presencia de hematemesis generalmente implica una hemorragia digestiva de mayor cuantía (> 500 ml), con excepción de los pacientes con gastrectomías parciales y en el síndrome de Mallory Weiss. En los pacientes con diagnóstico de sangrado variceal, es necesario evaluar el grado de funcionalidad hepática a través de la escala de MELD (*ver capítulo de Clasificaciones en Endoscopia*).

Manejo general

Los pacientes deben ser monitorizados hemodinámicamente e iniciar una reanimación con fluidos en forma precoz. Se deben instalar dos vías venosas periféricas gruesas y administrar fluidos de tipo cristaloides, por metas hemodinámicas establecidas. Se debe proceder a la intubación orotraqueal en caso de hematemesis severa, compromiso de conciencia o cuando su comorbilidad así lo justifique.

El hematocrito/hemoglobina precoz, pueden no ser fidedignos de la condición real del paciente en las primeras horas. Por lo anterior, lo que comanda la reanimación es la respuesta hemodinámica a la terapia administrada. Actualmente, la evidencia apoya el manejo transfusional restrictivo, aconsejando la administración de glóbulos rojos en pacientes con Hb < 7 g/dl, y sólo en aquellos con patología cardiovascular con Hb < 9 g/dl.

Se sugiere la utilización de procinéticos (eritromicina 250 mg, iv) previo a la endoscopia, ya que permite una mejor visualización de la mucosa, reduciendo la necesidad de repetir el examen, al favorecer el vaciamiento del contenido gástrico.

El ácido tranexámico es un medicamento antifibrinolítico que favorece la hemostasia. Sin embargo, la evidencia no muestra beneficio en los pacientes con sangrado digestivo y, por el contrario, pudiese aumentar el riesgo de convulsiones, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

La instalación de sonda nasogástrica, no se recomienda de forma rutinaria, pues no presenta utilidad para lograr un adecuado vaciamiento gástrico. Rara vez se justifica para definir la existencia de un sangrado digestivo de origen alto.

El momento de realización del procedimiento endoscópico, debe ser siempre cuando el paciente ya esté reanimado y hemodinámicamente estable. El estudio endoscópico en la hemorragia no variceal, debe realizarse en forma urgente, esto es 12 a 24 h del diagnóstico. Existe evidencia que la realización de una endoscopia antes de las 4 h presenta resultados desfavorables, lo que se puede explicar por una reanimación incompleta y/o por el sobretratamiento endoscópico terapéutico, dada la falta de tiempo de acción del manejo farmacológico.

Manejo específico

1. Hemorragia digestiva alta no variceal

El manejo de este tipo de pacientes puede ser realizado ya sea de forma ambulatoria o intrahospitalaria en unidades de pacientes críticos. Para poder determinar

lo anterior, se recomienda estratificar el riesgo del paciente, a través de diferentes escalas de puntuación: Glasgow-Blatchford y Rockall.

La escala de Glasgow-Blatchford predice el riesgo de resangrado a través de parámetros clínicos (PAS > 110 mmHg, presencia de melena, síncope, insuficiencia cardíaca y/o hepática) y de laboratorio (nitrógeno ureico y hemoglobina). En la etapa preendoscópica permite establecer quienes se beneficiarán de hospitalización y estudio endoscópico de urgencia.

Por otro lado, la escala de Rockall (Tabla 2), logra determinar de mejor manera el riesgo de mortalidad. Utiliza parámetros clínicos preendoscópicos asociados a los hallazgos de una endoscopia de urgencia. Un paciente con puntaje < 2 puede manejarse en forma ambulatoria, y uno con puntaje > 6 presentará un riesgo elevado de mortalidad.

Tabla 2. Score de Rockall

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

El uso de inhibidores de bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, otros) logran un aumento del pH intragástrico favoreciendo la agregación plaquetaria. Su utilización mejora la sobrevida de este tipo de paciente, disminuye la incidencia de resangrado y reduce la necesidad de terapia endoscópica. La administración de omeprazol endovenoso se debe iniciar previo al estudio endoscópico, a través de un bolo inicial (80 mg) y posteriormente con una dosis de mantención. En cuanto a esta última, no existen diferencias significativas en administrarla de forma continua (8 mg/h) o intermitente (40-80 mg/12 h).

En pacientes usuarios de anticoagulantes, estos deben ser suspendidos y revertido su efecto, sin que ello determine un retraso en el inicio del estudio endoscópico. El reinicio de la anticoagulación se recomienda a partir de los 7 días desde la detención del sangrado. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo cardiovascular se puede rein-

corporar con precaución de forma más precoz, o cambiar a uso de heparina de bajo peso molecular si es necesario.

La endoscopia digestiva alta, tiene una finalidad tanto diagnóstica como terapéutica. Su realización reduce la necesidad de transfusión de glóbulos rojos, de resolución quirúrgica y mortalidad.

En caso de diagnosticarse una úlcera gastroduodenal como causa de la hemorragia digestiva alta, las características endoscópicas de ésta determinarán el riesgo de resangrado. Dichas características se agrupan en la clasificación de Forrest (Tabla 3). La terapia endoscópica está reservada para lesiones con sangrado activo o úlceras con alto riesgo de resangrado (Forrest Ia a IIb).

Tabla 3. Clasificación de Forrest

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

Existen múltiples métodos endoscópicos para la realización de hemostasia (Tabla 4). La monoterapia a través de inyectoterapia con epinefrina presenta un elevado riesgo de resangrado, dado principalmente por su efecto transitorio y autolimitado sobre la pared gastrointestinal. Debido a lo anterior, para lograr una hemostasia persistente, a la inyectoterapia con epinefrina, se debe asociar un segundo método hemostático.

Tabla 4. Métodos de hemostasia endoscópica más utilizados

Inyectoterapia: Solución salina, epinefrina, esclerosantes (alcohol, monoetanolamina, polidocanol), trombina (con o sin fibrina), cianoacrilato
Electrocoagulación: <ul style="list-style-type: none"> a. De contacto: Sondas de electrocoagulación mono o bipolares b. Sin contacto: Coagulación de argón plasma, láser Nd-YAG
Mecánicos: Clips hemostáticos, ligaduras
Tópicos: Polvos hemostáticos

Durante la endoscopia, la toma del test de ureasa para detectar la presencia de *Helicobacter pylori* es controversial. Esto se debe a que la sensibilidad del examen disminuye al contacto con la sangre y por la acción de los inhibidores de bomba de protones, existiendo un número elevado de falsos negativos.

La obtención de biopsias para descartar neoplasias se sugiere que se realice en forma diferida, una vez que esté controlado el episodio de hemorragia digestiva.

El control endoscópico precoz no se recomienda en forma rutinaria. Solo se sugiere en los casos de alto riesgo de resangrado pese al tratamiento endoscópico, terapia endoscópica insatisfactoria, o cuando no se logra una adecuada visualización de toda la mucosa gastroduodenal. También en el caso de resangrado.

Posterior a la endoscopia se puede reiniciar la alimentación oral con líquidos claros.

En los pacientes que persisten hemodinámicamente inestables pese a una reanimación adecuada o en aquellos que no se logra un control del sangrado por vía endoscópica, se debe considerar el manejo por radiología intervencional o cirugía. Previamente, se debe solicitar una tomografía computada con fase arterial (Angio-TAC) que entregue información topográfica al radiólogo o cirujano correspondiente.

Los pacientes de alto riesgo de resangrado, que reciben terapia endoscópica, radiológica intervencional o quirúrgica, deben mantener el uso de inhibidores de bomba de protones endovenosos y hospitalización por un período de 72 h. Por otro lado, los de bajo riesgo de resangrado, que solo requirieron manejo farmacológico, deben mantenerlos vía EV, sólo por 24 h. Posterior a ello, se deben iniciar inhibidores de bomba de protones orales en doble dosis dependiendo de la etiología del sangrado (úlcera duodenal por 4-6 semanas, úlcera gástrica por 6-8 semanas, otros).

En los pacientes que presentan una hemorragia digestiva secundaria a úlceras gastroduodenales por uso de antiinflamatorios no esteroideos y/o ácido acetilsalicílico, deberá evaluarse la posibilidad de suspenderlos. En caso contrario, deberán asociarse a inhibidores de bomba de protones en forma permanente.

En los pacientes con sospecha de hemorragia digestiva alta, pero que en el estudio endoscópico no se logra visualizar ningún factor etiológico, se debe considerar repetir el examen antes de plantear el diagnóstico de una hemorragia digestiva de probable origen intestinal. Debe considerarse también, la búsqueda dirigida de lesiones tipo Camerón o aneurisma cirsoideo de Dieulafoi.

2. Hemorragia digestiva alta variceal

Este tipo de pacientes deben ser hospitalizados en unidades de pacientes críticos donde sean monitorizados en forma continua y puedan recibir tratamientos específicos.

El uso de vasopresores es fundamental en el manejo (Tabla 5). Fisiopatológicamente logran una disminución de la hipertensión portal. De esta forma logran una detención del sangrado digestivo en aproximadamente el 80% de los pacientes, y evitan el resangrado variceal precoz (dentro de los primeros 5 días desde el diagnóstico). Su administración debe iniciarse previo al estudio endoscópico, desde el momento de la sospecha diagnóstica. Dentro de los distintos vasopresores, no existen diferencias significativas en el control de la hemorragia, sin embargo, la terlipresina es el fármaco de elección ya que ha demostrado una disminución de la mortalidad, es de fácil

administración, y presenta una baja incidencia de efectos adversos (principalmente cardiovasculares) que son reversibles con la suspensión de esta.

Tabla 5. Vasopresores en hemorragia por várices y dosis habituales

Droga	Dosis	Duración
Octeotride	Bolo 50 mcg iv seguido infusión 50 mcg/h	2-5 días
Somatostatina	Bolo 250 mcg iv seguido infusión 250-500 mcg/h	2-5 días
Vasopresina	0,2-0,4 U/min iv	24 h
Terlipresina	Previo a control del sangrado: 2 mg iv cada 4-6 h Posterior al control del sangrado: 1 mg iv cada 4-6 h	2-5 días

El betabloqueo no selectivo no es recomendable en la etapa aguda de la hemorragia. Si bien disminuye la hipertensión portal, al bloquear la acción de las catecolaminas, impide la activación de los mecanismos de compensación hemodinámica fundamentales para la sobrevida de este tipo de pacientes.

La utilización de antibióticos (cefalosporinas de 3era generación o quinolonas) durante un período de 7 días, se asocia a disminución de la mortalidad.

El manejo terapéutico endoscópico principal de las várices esofágicas es a través de ligaduras con bandas elásticas, mientras que el de las várices gástricas se realiza mediante escleroterapia con cianocrilato. Estos pacientes deben completar la erradicación variceal endoscópica en forma diferida. La presencia de várices esofágicas y/o gástricas sin estigmas de sangrado, en pacientes que no presentan otra causa que explique el origen de la hemorragia, obliga a realizar el tratamiento endoscópico correspondiente.

En los paciente que no se logra controlar el sangrado variceal a través del uso de vasopresores y endoscopia terapéutica, está indicado el uso de procedimientos como terapia de rescate en espera del trasplante hepático definitivo: sonda de balones Sengstaken-Blakemore, prótesis autoexpansible cubierta y TIPS (*transyugular intrahepatic portosystemic shunt*). Esta última técnica permite bajar la hipertensión portal, logrando una adecuado control de la hemorragia y evitando resangrados futuros. Sin embargo, es una terapia poco disponible, de elevado costo y con una alta incidencia de complicaciones (encefalopatía, disfunción hepática, otros). En centros avanzados se ha usado endocoils como opción para el manejo de varices gástricas.

Referencias

1. Lau J, Yu Y, Raymond S, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med*. 2020;318:1299-1308.
2. Weledji E. Acute upper gastrointestinal bleeding: A review. *Surgery in Practice and Science* 2020. 100004.

3. Mujtaba S, Chawla S, Massaad J. Diagnosis and Management of Non-Variceal Gastrointestinal Hemorrhage: A Review of Current Guidelines and Future Perspectives. *J Clin Med* 2020;402:2-24.
4. Boregowda U, Umopathy Ch, Halim N, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* 2019;10:1-21.
5. Barkun A, Almadi M, Kuipers E, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations from the International Consensus Group. *Annals of Internal Medicine* 2019;171:805-822.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with descompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018;69:406-460.
7. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multi-centre prospective study. *BMJ* 2017;356:i6432.
8. Odatayo A, Desborouggh MJ, Trivella M, et al. Restrictive *versus* liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2017;2:354.
9. García-Tsao G, Abraldes J, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-335.
10. Laine L. Upper Gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2016;374:2367-2376.
11. Wong S, Sung J. Management of patients with rebleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25:569-581.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

Dres. Felipe Donoso G. y Roque Sáenz F.

Introducción

La hemorragia digestiva se clasifica anatómicamente en alta (desde el esfínter esofágico superior hasta el ángulo de Treitz), media (desde el ángulo de Treitz hasta el íleon distal) y baja (desde la válvula ileocecal hasta el ano). En este capítulo nos enfocaremos en la hemorragia digestiva baja (HDB), incluyendo las causas originadas en el íleon distal y excluyendo la patología periorificial y el estudio de anemia crónica.

La HDB se detiene espontáneamente en el 80%-85% de los casos, pero puede recurrir hasta en un 25% de los pacientes. Su mortalidad global es de 2%-4%.

Etiología

La etiología de la HDB incluye: enfermedad diverticular, lesiones vasculares (isquemia, hemorroides, angiodisplasias e inducidas por radiación), inflamatorias (infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal), neoplásicas (polipósicas o malignas), iatrogénicas (complicaciones endoscópicas y quirúrgicas) entre otras. La frecuencia de cada una de ellas varía dependiendo del rango etario y comorbilidades del paciente. En forma global, las causas más frecuentes son: enfermedad diverticular (30%-65%), colitis isquémica (4%-20%), hemorroidal (4%-20%), angiodisplasias (4%-15%), enfermedad inflamatoria intestinal (3%-5%).

Epidemiología

Entre las causas frecuentes de HDB, hay un abanico de posibilidades diagnósticas como se mencionó, y estas pueden evaluarse según la edad y antecedentes clínicos.

Varias series identifican estas causas en frecuencias variables. Los factores identificados como causas del evento de sangrado son la edad avanzada, uso de AINES, posintervenciones quirúrgicas o endoscópicas, enfermedades cardiovasculares e isquemia intestinal.

La colonoscopia es la indicación más frecuente en la evaluación del paciente con HDB. Los estudios son hechos en general en forma retrospectiva y puede ocurrir que no sea posible establecer con certeza la fuente directa del sangrado. La HDB, suele detener espontáneamente con las medidas de soporte en un porcentaje alto de los casos (70%-80%).

Clínica

La HDB se presenta característicamente como hematoquecia o rectorragia. La hematoquecia se caracteriza por la evacuación de deposiciones de color marrón o rojo

vinoso y sugiere un origen en el colon derecho. La rectorragia se caracteriza por la evacuación de sangre fresca, de color rojo brillante y se origina habitualmente en el colon izquierdo o en el canal anal. Sin embargo, el aspecto y color de las deposiciones puede variar dependiendo de la velocidad del tránsito intestinal, que puede acelerarse por el efecto de la sangre en el lumen. Una HDB originada en el colon derecho puede manifestarse como melena cuando el tránsito intestinal se encuentra enlentecido y una hemorragia digestiva alta puede presentarse como hematoquecia cuando existe un tránsito intestinal acelerado. De los pacientes que se presentan con hematoquecia, 10%-15% tienen una hemorragia digestiva alta.

Evaluación inicial

La evaluación, manejo y terapia de la HDB deben realizarse de forma simultánea.

En la anamnesis se debe investigar la cuantía y características de la hemorragia, episodios previos, síntomas asociados (cambios en el hábito intestinal, baja de peso, dolor abdominal y relación temporal con el período menstrual), comorbilidades (enfermedad diverticular, enfermedad inflamatoria intestinal), cirugías o endoscopias previas y medicamentos (antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos, corticoides). El dolor abdominal puede sugerir un origen inflamatorio, isquémico, infeccioso o perforación.

El examen clínico debe considerar especialmente el estado hemodinámico y siempre debe incluir la inspección anal y el tacto rectal para observar el aspecto de las deposiciones (rectorragia, hematoquecia o melena) y descartar la presencia de una masa rectal.

El laboratorio debe incluir hemograma completo, grupo sanguíneo/Rh, estudios de coagulación y función renal. Se debe evaluar el nivel de hematocrito/hemoglobina cada 2 a 12 h según la gravedad del sangrado. Al inicio, el hematocrito puede no reflejar las pérdidas, lo cual se evidencia con el paso de las horas.

El hematocrito/hemoglobina inicial, los parámetros de estabilidad hemodinámica y la presencia de hemorragia persistente nos permiten determinar el riesgo asociado, la necesidad de hospitalización en unidades de mayor complejidad y la oportunidad del estudio y terapia.

La angiotomografía computada (angio TAC) se ha transformado en un elemento esencial en el diagnóstico de la HDB. Permite identificar sangrado activo, cuando el flujo es $> 0,3-0,5$ ml/min (aunque la hemorragia es frecuentemente intermitente y su eventual detención puede ser transitoria), constatar su magnitud, visualizar el punto sangrante y a veces determinar su etiología, sugerir la presencia de isquemia transmural (que puede ser una contraindicación relativa de una colonoscopia), planificar una terapia endoscópica o radiológica y orientar una eventual cirugía. Tiene sensibilidad de 85% y especificidad de 92% en detectar sangrado activo, aunque requiere utilizar radiación y medio de contraste endovenoso (riesgo de nefropatía y reacciones alérgicas).

El cintigrama con glóbulos rojos marcados con isótopos radioactivos (Tc 99m) puede identificar sangrados menores e intermitentes (0,1-0,5 ml/min). Sin embargo,

se ha dejado de lado por la poca disponibilidad y la baja precisión en la localización del sitio de sangrado.

Manejo inicial

El manejo terapéutico debiera ser multidisciplinario, incluyendo al gastroenterólogo, coloproctólogo y radiólogo intervencional, lo que es más relevante mientras más importante sea la hemorragia y mayor sea el riesgo de complicaciones por la patología concomitante.

Se debe realizar una selección o *triage* para definir manejo ambulatorio, hospitalización en sala o ingreso a unidades de paciente crítico. Los factores de alto riesgo incluyen: inestabilidad hemodinámica (hipotensión, taquicardia, ortostatismo o síncope), sangrado persistente, sangrado no asociado a dolor abdominal ni a diarrea, sangrado previo por divertículos o angiodisplasias, comorbilidades significativas, edad avanzada, hospitalización por otra patología, uso de aspirina y/o anticoagulantes, tiempo de protrombina prolongado, hipoalbuminemia, anemia, nitrógeno ureico elevado y recuento anormal de glóbulos blancos (*score* de *Oakland*). Los pacientes con inestabilidad hemodinámica, sangrado persistente y/o patologías relevantes, deben ingresar a unidades de paciente crítico. El manejo ambulatorio es posible en pacientes de muy bajo riesgo (jóvenes, sanos, hemodinámicamente estables y con sangrado escaso).

Tabla 1. Factores de riesgo al inicio de presentación de la hemorragia digestiva baja

1. Inestabilidad hemodinámica
2. Hto/Hb bajo < 35%/9 g/dl
3. Comorbilidades
4. Sangrado persistente

En paralelo, se debe estimar clínicamente las pérdidas, de acuerdo con la hemodinamia y el hematocrito inicial (que puede no ser representativo). Los pacientes con comorbilidades pueden alterar dichos parámetros por la ingesta de medicamentos (antihipertensivos, β -bloqueadores, otros) y presentar complicaciones asociadas al compromiso hemodinámico (déficit de flujo renal, isquemia miocárdica o de extremidades inferiores).

Tabla 2. Evaluación de estabilidad hemodinámica, hipovolemia

1. Taquicardia de reposo → Hipovolemia leve a moderada
2. Hipotensión ortostática (descenso de 20 mmHg de PA sistólica y 10 mmHg de PA diastólica al pasar a posición de pie) → Pérdida del 15% de la volemia
3. Hipotensión en decúbito → Pérdida del 40% de la volemia

Medidas de soporte general

Las medidas iniciales estarán orientadas a lograr la estabilización del paciente:

- *Monitorización:* Registro cardiovascular continuo de la presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno. Monitoreo más profundo en pacientes cardiopatas o comprometidos hemodinámicamente.
- *Oxigenación:* Suplementación de oxígeno según necesidad.
- *Resucitación:* Instalación de 2 vías venosas periféricas gruesas y volemicación por metas cardiovasculares, con cristaloides (suero fisiológico o ringer lactato).
- *Transfusión de hemoderivados:* La necesidad de transfusión debe evaluarse caso a caso. La transfusión restrictiva de glóbulos rojos se asocia a mejor pronóstico. Se sugiere transfusión de glóbulos rojos con Hb < 7,0 g/dl, y en pacientes con comorbilidades cardiovasculares con Hb < 9,0 g/dl.
- *Corrección de coagulopatía:* Es necesario evaluar en forma individual el riesgo/beneficio del uso de anticoagulantes y/o antiagregantes. En general se deben suspender y revertir sus efectos (vitamina K, plasma fresco congelado, otros). En quienes el tratamiento anticoagulante y/o antiagregante es crítico, por riesgo alto de complicaciones de enfermedades cardiovasculares, se debe adoptar una conducta de acuerdo con su tratante, cardiólogo o neurólogo.

Terapia endoscópica

Para poder realizar estudios endoscópicos se requiere de la estabilización previa del paciente.

Como se mencionó previamente, la presencia de hematoquecia puede ser originada en el tracto digestivo alto. La presencia de coágulos en las deposiciones la hacen improbable. Por el contrario, la inestabilidad hemodinámica e hipotensión ortostática sugieren la posibilidad de una causa alta. En estos casos se debe realizar una endoscopia alta previo a la colonoscopia.

La instalación de una sonda nasogástrica puede ser útil para descartar el sangrado alto y comenzar con la administración de laxantes previo a la colonoscopia.

Una vez descartada la causa alta, debe iniciarse la preparación para la colonoscopia. La limpieza del colon es esencial para lograr una adecuada exploración de la mucosa, alcanzar el ciego e ileon distal e identificar la lesión sangrante. Se utiliza preferentemente polietilenglicol (PEG), en la menor dosis necesaria.

Clásicamente la colonoscopia debía realizarse en cuanto se dispusiera de un paciente estable, con adecuada preparación colónica, disponibilidad de todo el armamentario diagnóstico y terapéutico y presencia de un asistente entrenado. Actualmente existe evidencia que realizar la colonoscopia antes de las 24 h *versus* 24-96 h desde el inicio del sangrado, no determina diferencias respecto al diagnóstico, riesgo de resangrado, necesidad de transfusiones, resolución quirúrgica, estadía hospitalaria ni mortalidad.

La colonoscopia debe ser minuciosa, realizando un lavado prolijo de la pared (se recomienda uso de jeringas de alto volumen o bomba de lavado), explorando la

mucosa tanto en la inserción como en el retiro del equipo incluyendo el íleon terminal. El uso de soluciones de lavado con enzimas puede considerarse. Por el contrario, no recomendamos el uso de agua oxigenada, ya que produce burbujas que dificultan la visión endoscópica.

La colonoscopia con preparación adecuada es el procedimiento de elección, con una alta capacidad tanto diagnóstica como terapéutica. En general, suele ser el único procedimiento necesario. Se demuestra la etiología o potencial causa entre el 70%-90% de los pacientes. El diagnóstico etiológico depende de la actividad del sangrado, el nivel de la preparación colónica y la experiencia del operador, ya que puede haber más de una causa potencial (divertículos, hemorroides internos, angiodisplasias, otros). Un estudio que solo muestra divertículos sugiere a estos como responsables. Se alcanza el ciego en el 95% de los casos y presenta complicaciones en el 2% de ellos.

El tratamiento del sitio de sangrado dependerá de la causa. Se recomienda terapia dual, es decir, utilizar inyectoterapia (generalmente con adrenalina diluida) asociado a otro tratamiento: mecánicos (clips, macroclips, otros), térmicos (coagulación con argón plasma o electrocoagulación) o polvos hemostáticos (*hemospray*).

Las recurrencias de la hemorragia digestiva baja deben ser abordadas nuevamente con manejo endoscópico.

Radiología intervencional

La angiografía está indicada en pacientes con HDB en los que no se ha logrado una adecuada estabilización hemodinámica. No requiere preparación intestinal y la anatomía vascular es precisa. La exploración se inicia a través de la arteria mesentérica superior, y en caso de resultar el estudio negativo, se continúa con la arteria mesentérica inferior y tronco celíaco.

El procedimiento tiene fines diagnósticos (puede demostrar alteraciones vasculares como angiodisplasias y neocirculación) y terapéuticos (administración de drogas vasoactivas y embolización). La vasopresina se administra en forma intraarterial, con un riesgo de resangrado del 50%, y pudiendo producir arritmias e isquemia intestinal. Por otro lado, la embolización ha reemplazado la infusión de vasoactivos, dado su mayor efectividad en el control del sangrado (97% de los casos) y menor frecuencia de efectos adversos graves (daño arterial, formación de trombos, injuria renal e isquemia intestinal). La disminución de esta última complicación se debe en parte a la canulación selectiva de los vasos distales a través del telescopaje, que se logra en un 80% de los casos.

Para la realización de una angiografía se requiere un sangrado activo, con flujo de 0,5-1 ml/min. Por lo tanto, es necesario realizar previamente un angio-TAC. En caso de demostrar hemorragia activa se sugiere realizar la angiografía antes de 90 min.

Cirugía

La cirugía se reserva a los casos refractarios, en presencia de hemorragia persistente o recurrente, con dificultad para mantener la hemodinamia y con necesidad de

politransfusión de hemoderivados. Según la disponibilidad del centro hospitalario, se sugiere previamente intentar manejo por radiología intervencional.

Los resultados de la cirugía sin determinación del sitio preciso del sangrado son peores que aquellos con la localización exacta, por lo que se debe hacer un esfuerzo previo en la búsqueda del origen de este.

Referencias

1. Strate L. Approach to acute lower gastrointestinal bleeding in adults. UpToDate. Last literature Review (Nov 2020) Last Updated. Sept 2020.
2. Strate L, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2016;111:459.
3. Oakland K, Chadwick G, East JE, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019; 68:776.
4. Dávila RE, Rajan E, Adler DG, et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding *Gastrointest Endosc* 2005;62:656.
5. Oakland K, Jairath V, Uberoi R, et al. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:635.
6. Oakland K, Kothiwale S, Forehand T, et al. External validation of the Oakland Score to Assess Safe Hospital Discharge Among Adult Patients With Lower Gastrointestinal Bleeding in the US. *JAMA Netw Open* 2020;3:e209630.
6. Niiikura R, Nagata N, Yamada A, et al. Efficacy and Safety of early vs Elective Colonoscopy for acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2020;158:168.
7. Jacovides CL, Nadolski G, Allen SR, et al. Arteriography for Lower Gastrointestinal Hemorrhage: Role of Preceding Abdominal Computed Tomographic Angiogram in Diagnosis and localization. *JAMA Surg* 2015;150:650-656.
8. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:78.
9. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11.
10. Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2017;376:1054-1063.
11. van Rongen I, Thomassen BJW, Perk LE. Early *Versus* Standard Colonoscopy: A Randomized Controlled Trial in Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: Results of the BLEED Study. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:591.

HEMORRAGIA DEL INTESTINO DELGADO

Dr. Alberto Espino E.

Introducción

Identificar el origen de una hemorragia digestiva (HD) puede ser difícil en la práctica clínica. Históricamente, a los pacientes se les diagnosticaba HD de origen oscuro (HDOO) cuando la endoscopia alta y la colonoscopia eran no reveladoras y la HD o anemia ferropénica persistían. La HDOO representa aproximadamente el 5%-10% de todas las HD. Utilizando nuevas tecnologías, como la cápsula endoscópica (CE), enteroscopia profunda asistida por dispositivos y técnicas de radiología como la tomografía computarizada multifase, es posible identificar la causa en el 40%-75% de los casos de HDOO, generalmente en el intestino delgado (ID). El término HDOO ha sido reemplazado por “sospecha de hemorragia del intestino delgado” (HID) desde la guía 2015 del American College of Gastroenterology (ACG). La HID es definida como el sangrado del tracto gastrointestinal (GI) entre la ampolla de Vater y la válvula ileocecal. Se sospecha cuando un paciente con HD tiene una evaluación endoscópica negativa, incluyendo endoscopia digestiva alta (EDA), colonoscopia total y, eventualmente, repetidas en caso de duda o sospecha clínica. El término HDOO debe reservarse para aquellos casos que persisten con origen desconocido luego de un estudio completo de ID negativo. De acuerdo con el tipo de sangrado, la sospecha de HID puede ser dividida en evidente o manifiesta (sangrado visible), con presencia de hematoquezia o melena u oculta (sangrado no visible), basada en un test de sangre oculta en deposiciones positivo, con o sin anemia ferropénica.

Etiología

Las principales causas de HID dependen de la edad de presentación (< y > de 40 años) (Tabla 1). El diagnóstico diferencial incluye lesiones vasculares, como angiodisplasias, Dieulafoy, erosiones y úlceras inducida por AINEs, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn de ID) y tumores de ID, incluyendo linfoma, tumores estromales (GIST), neuroendocrinos, adenocarcinomas y metástasis. Otras causas infrecuentes incluyen enteropatía por radiación, enteropatía portal hipertensiva y várices ectópicas. También considerar origen extraluminales como hemossuccus pancreaticus, hemobilia y fistulas aorto-entéricas.

Diagnóstico

Una historia clínica y examen físico riguroso pueden orientar a determinadas etiologías. Datos importantes de la anamnesis son la edad, la forma de presentación (hematemesis, hematoquezia o melena), pérdida de peso y/u obstrucción intestinal, comorbilidades (cardiovasculares, enfermedad cardíaca valvular, daño hepático

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

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

crónico, coagulopatías), uso de medicamentos (AINEs, aspirina, antitrombóticos), radioterapia, antecedentes de cáncer, cirugías previas (trasplante hepático, reparación de aneurisma aórtico abdominal o resección intestinal) o antecedentes personales y/o familiares (poliposis familiar, enfermedad inflamatoria intestinal). En el examen físico se deben buscar lesiones oculares, orales, telangiectasias, masas abdominales, dermatitis herpetiforme, eritema nodoso, estado nutricional, etc.

El diagnóstico de HDI ha avanzado significativamente con el uso de CE, enteroscopia profunda y técnicas de radiología. A continuación, se describen las ventajas, desventajas y las recomendaciones de uso de los principales métodos de estudio del ID.

1. Repetir estudios endoscópicos convencionales “segunda mirada”

Aunque la mayoría de las lesiones está en el ID, en hasta un 25% de los casos la causa se encuentra al alcance del estudio endoscópico convencional (ej.: lesiones de Cameron, GAVE, divertículos, pólipos de colon, etc.). La conveniencia de repetir

una EDA, colonoscopia total o inclusive una enteroscopia de empuje (sin el uso de dispositivos, no profunda) en este escenario clínico debe ser evaluado caso a caso. Repetir la EDA se recomienda si existe el antecedente de hematemesis, melena, o un examen previamente no completo o poco satisfactorio. Repetir la colonoscopia total debe ser considerado frente a hematoquezia recurrente o si se sospecha un origen bajo del sangrado.

2. Cápsula endoscópica (CE)

Tanto la CE como la enteroscopia profunda revolucionaron el estudio de las patologías del ID en las últimas dos décadas en todo el mundo. La CE permite explorar generalmente todo el ID. Corresponde a una cápsula que es deglutida y recorre pasivamente el tracto digestivo, gracias a la motilidad de éste. Transmite múltiples fotos secuenciales (2-6 por segundo) a un aparato de grabación externo. Las imágenes obtenidas son analizadas mediante un *software* que permite identificar lesiones con alta precisión. Es un estudio no invasivo y seguro, pero carece de potencial terapéutico. Precisa la ubicación aproximada de las lesiones de acuerdo con el tiempo transcurrido del examen y el porcentaje del ID recorrido. La CE es el examen de elección en sospecha de HID en pacientes estables. Tiene un alto rendimiento diagnóstico, aunque variable (40%-90% de los casos), una alta tasa de estudio completo del ID (80%-90%) y un alto valor predictivo negativo (80%-100%). Según un metaanálisis (Liao, 2010), la principal indicación de CE es HID (66% de los casos), con un rendimiento diagnóstico de 59,4%, siendo lesiones vasculares (angiodisplasia) la etiología más frecuente (50%). En una experiencia local chilena, el rendimiento es similar (50-60%), siendo las lesiones inflamatorias (erosiones/úlceras) y vasculares las causas más frecuentes (46% y 40% de los hallazgos positivos, respectivamente). El rendimiento diagnóstico de la CE es mejor en pacientes con hemoglobina < 10 g/dL, con duración del sangrado > 6 meses, hemorragia recurrente, sangrado evidente *versus* oculto (60% *versus* 46%) y cuando se realiza precozmente (dentro de las 2 semanas desde inicio del episodio; 91% *versus* 34%) y especialmente dentro de las primera 72 h de la sospecha de HID evidente. Recientemente, Mayra y cols. validaron un *score* en pacientes con HID, identificando tres predictores diagnósticos significativos para CE: pacientes hospitalizados, mayores de 54 años y hemoglobina < 6,4 g/dL. El riesgo más importante de la CE es su retención, que ocurre en 1%-2% de los casos y el lugar de la retención explica la causa de la HID en la mayoría de los casos (> 85%). Los pacientes con mayor riesgo de retención son aquellos con sospecha o confirmación de enfermedad de Crohn (5%-10%), sospecha de neoplasia, antecedente de radiación abdominal y usuarios crónicos de AINEs. La CE está contraindicada en pacientes con obstrucción intestinal o estenosis conocida.

3. Enteroscopia profunda asistida con dispositivos (EPAD)

La (EPAD) comprende una gama de procedimientos endoscópicos apoyados por técnicas que permiten el avance a través del ID. Incluye la enteroscopia asistida por balón (simple o doble) y la enteroscopia espiral. La EPAD tiene potencial diagnóstico (incluyendo la obtención de muestras) y terapéutico. Permite marcar la ubicación de una lesión, lo que facilita el seguimiento endoscópico y ubicación de lesiones en una

eventual cirugía. La técnica más validada y utilizada en el mundo es la enteroscopia doble balón (EDB), que puede realizarse por vía oral (anterógrada, más frecuente) o anal (retrógrada) según la sospecha clínica respecto a la ubicación de la lesión. A veces es necesario realizar ambas (enteroscopia completa), idealmente en días separados (ya que permite una mayor profundidad de avance durante la segunda vía de exploración) e idealmente utilizando insuflación con CO₂. La EPAD alcanza habitualmente desde el duodeno hasta el íleon proximal en la forma anterógrada y el íleon distal en forma retrógrada, aunque la profundidad alcanzada depende si existen resecciones previas y/o bridas que pueden dificultar el avance. Para realizar enteroscopia completa se requiere generalmente del estudio bidireccional. La EDB tiene un rendimiento diagnóstico de 40%-80% y permite realizar hemostasia, dilatación por balón y resección de pólipos. La tasa de complicaciones alcanza 0,8% en EDB diagnóstica y 4% en EDB terapéutica. Las principales complicaciones son hemorragia, perforación y pancreatitis aguda. La pancreatitis aguda ocurre en 0,3% de los casos, probablemente asociada a un incremento de la presión intraluminal duodenal y/o tracción de este. En el caso de HID, lo ideal es contar con estudio de CE previa para incrementar el rendimiento diagnóstico, definir mejor la vía de ingreso (anterógrada *versus* retrógrada) y reducir los riesgos propios de un procedimiento invasivo, considerando que requiere sedación profunda o anestesia general y que dura 2 h en promedio. La EPAD inicial puede ser considerada en casos de hemorragia masiva, cuando la CE está contraindicada o cuando otro método de imagen ha identificado una lesión probable.

4. Enteroscopia de empuje (Push-enteroscopy)

Se realiza habitualmente mediante colonoscopia pediátrica, lo que permite explorar 50-120 cm del yeyuno proximal, con rendimiento diagnóstico en HID del 24%-56%. Permite tomar muestras de tejido y tiene potencial terapéutico. El desarrollo de la EPAD ha provocado la caída en el uso de este método ya que comparativamente tiene menor capacidad de avance y estabilidad para realizar terapéutica, pero en muchos centros se mantiene vigente por su menor costo y mayor disponibilidad. La enteroscopia de empuje debe considerarse si se sospechan lesiones proximales, en duodeno o yeyuno proximal cercano al Treitz, cuando la CE previa detecta lesiones en el primer 15% de su avance en el ID.

5. Estudios radiológicos

5.1. Estudios baritados

No se recomienda su uso para estudiar la HID por su baja eficiencia.

5.2. Enterografía por TAC o RNM

Permite evaluar la pared del intestino y órganos extradigestivos, con mínimos riesgos (TAC implica irradiación). Tiene limitaciones para identificar lesiones planas o pequeñas (angiodisplasias) y no permite terapia. Su principal utilidad está en los casos de CE no disponible, incompleta, negativa o contraindicada. La enterografía por TAC debe preceder a la CE en EII establecida, historia de radioterapia, cirugía de ID (resección) o sospecha de lesiones estenóticas/obstructivas de ID (tumores o

enfermedad de Crohn), ya que permite guiar una eventual enteroscopia o cirugía. La enterografía por TAC se prefiere a la enterografía por RNM en sospecha de HID. Esta última puede ser considerada en pacientes con contraindicaciones para TAC o en pacientes jóvenes con EII o síndromes genéticos (ej.: Peutz-Jeghers), quienes probablemente requerirán múltiples estudios durante su vida, para limitar la dosis de radiación suministrada. En pacientes con sospecha de HID y CE negativa, se recomienda realizar enterografía por TAC si existe alta sospecha clínica de origen en ID a pesar de tener un TAC de abdomen estándar.

5.3. *Angiografía abdomen-pelvis por tomografía computada (Angio-TAC)*

Corresponde a una tomografía computada con fase de inyección de contraste arterial. Detecta sangrado activo mayor de 0,3-0,5 ml/min. Es útil para confirmar HID y ubicar la lesión en forma no invasiva, con los inconvenientes del uso de contraste, la irradiación y ausencia de potencial terapéutico. El Angio-TAC se prefiere a la enterografía por TAC en pacientes con hemorragia digestiva aguda evidente, hemodinámicamente estables, para identificar el sitio de sangrado y guiar el manejo definitivo.

5.4. *Cintigrafía con tecnecio marcado (pertecnecato de Tc 99m)*

De elección ante la sospecha de divertículo de Meckel sangrante, con sensibilidad de 50%-90%. Se basa en que el divertículo de Meckel que sangra contiene mucosa gástrica heterotópica en el 90% de los casos, la que concentra el radioisótopo. Lo mismo ocurre en duplicación intestinal con áreas de mucosa gástrica heterotópica. El cintigrama de Meckel se recomienda en pacientes jóvenes, con HID activa evidente, con CE y enterografías normales.

5.5. *Angiografía*

Permite detectar hemorragia activa con flujo mayor de 0,5 ml/min. Es menos sensible, pero más preciso que el estudio con glóbulos rojos marcados y tiene un rendimiento diagnóstico de 27%-77%. Habitualmente no identifica la etiología, salvo en malformaciones vasculares grandes. Permite embolizar selectivamente el origen del sangrado, pero tiene riesgos de complicaciones importantes, como arritmias e isquemia intestinal, de modo que su indicación es limitada y la mayoría de las causas de HID se tratan endoscópica o quirúrgicamente. Está indicada en HID aguda evidente masiva, en pacientes hemodinámicamente inestables y no debiera ser utilizada si no hay sospecha de sangrado activo evidente. Una angiografía con provocación (con uso de anticoagulantes) podría ser considerada en presencia de hemorragia activa evidente con CE negativa, enteroscopia profunda negativa y TAC negativo.

5.6. *Enteroscopia intraoperatoria*

Es el último método de estudio en pacientes con HID y transfusiones y/o hospitalizaciones recurrentes, sin etiología. Es un método diagnóstico y terapéutico invasivo altamente sensible y efectivo. Su indicación ha disminuido gracias a la aparición de nuevos métodos de estudio del ID, aunque debe ser considerada en casos escogidos. Puede preferirse a la EPAD en pacientes con cirugías previas y adherencias intestinales.

5.7. Test de sangre oculta en deposiciones (TSOD)

La HD clínicamente evidente requiere una pérdida de al menos 100 ml/día en promedio, mientras el TSOD detecta 5-10 mL/día. Existen test basados en el método de Guayaco y test inmunoquímicos. La sensibilidad depend de las propiedades del test, la ubicación y cuantía del sangrado y la motilidad intestinal. Los test inmunoquímicos detectan hemoglobina humana intacta y son más útiles en sangrados bajos, en que la hemoglobina no alcanza a ser degradada por el metabolismo intraluminal.

Manejo

Es desafiante y complejo, debido a las dificultades de acceso al ID y que el rendimiento diagnóstico está parcialmente condicionado por la presencia de sangrado activo. LA HID puede eventualmente requerir múltiples estudios y hospitalizaciones, lo que implica altos costos y frustración para el equipo médico, pacientes y familiares al no ser posible, en algunos casos, demostrar la etiología. La utilización inteligente de métodos diagnósticos depende de la presentación clínica oculta *versus* evidente del estado hemodinámico (estable *versus* inestable), de los recursos disponibles y de la experiencia de cada equipo médico. El mejor rendimiento se obtiene involucrando a un equipo multidisciplinario (gastroenterólogo, cirujano, endoscopista y radiólogo) (Figura 1).

El tratamiento depende de la ubicación, etiología y el estado hemodinámico. La CE es el estudio inicial de elección, cuando está disponible, y luego definir el mejor tratamiento definitivo entre múltiples opciones (endoscópico, quirúrgico, seguimiento clínico con suplementación de hierro y/o hemoderivados). Cuando se identifica una lesión, el tratamiento habitual es endoscópico o quirúrgico. En casos muy escogidos, con ngiodisplasias múltiples, recurrentes y refractarias a otros manejos puede considerarse el uso de medicamentos vasoactivos o antiangiogénicos (estrógenos, octreotide o talidomida).

Pronóstico

El pronóstico de la HID es variable y depende de la patología de base. El tratamiento endoscópico de lesiones vasculares del ID tiene una recurrencia mayor de 30% al año. Los factores predictores independientes son enfermedad cardíaca y hemorragia evidente al momento de la presentación. En el caso de tumores el pronóstico depende de si son benignos o malignos y si están en el contexto de un síndrome genético (poliposis familiar) que requerirán seguimiento a largo plazo y tratamientos repetidos. La enteropatía por AINEs tiene muy buen pronóstico al suspender su uso. Según un metaanálisis (Yung, 2017), los pacientes con HID y CE negativa presentan un bajo riesgo de resangrado (5%-25%) y no parece haber diferencia entre pacientes con HID oculta o evidente. Estos pacientes pueden ser manejados médicamente con seguridad usando una estrategia de observar-esperar. El mayor riesgo de resangrado se concentra en los casos en que cambia la presentación clínica (de sangrado oculto

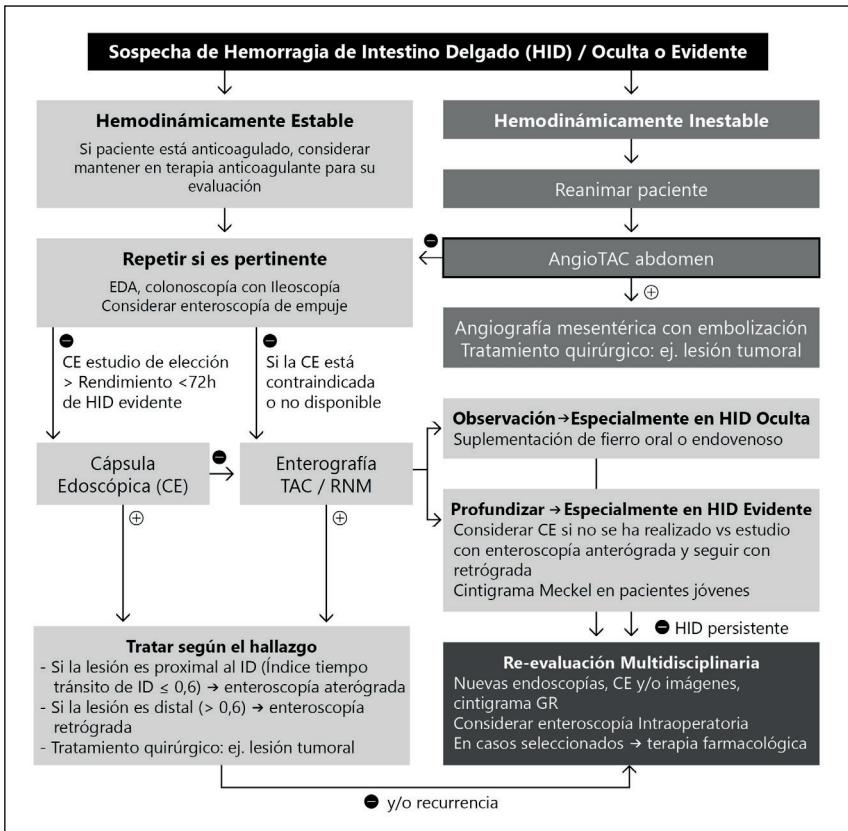


Figura 1. Algoritmo de Manejo en HID.

a evidente), anemia mayor a 4 g/dl, necesidad de transfusión de más de 5 unidades de glóbulos rojos, usuarios de anticoagulantes y edad avanzada. Los pacientes que resanguinan después de 2 años podrían necesitar ser estudiados nuevamente, para descartar una etiología diferente.

Referencias

1. Kuo J, Pasha S, Leighton J. The Clinician's Guide to Suspected Small Bowel Bleeding. The American Journal of Gastroenterology 2019;114:591-98.
2. Gerson L, Fidler J, Cave D, Leighton J. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. Am J Gastroenterol 2015;110:1265-1287.
3. Gurudu S, Bruining D, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of

- suspected small-bowel bleeding: American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). *GIE* 2017;85:22-31.
4. Rondonotti E, Spada C, Adler S, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy*. 2018;50:423-446.
 5. Ohmiya N. Management of obscure gastrointestinal bleeding: Comparison of guidelines between Japan and other countries. *Dig Endosc*. 2020;32:204-218.
 6. Wu RM, Fisher LR. Role of Video Capsule in Small Bowel Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021;31:277-306.
 7. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:280-286.
 8. Neil M, Wang L, Dasharathy S, et al. Development of a scoring system to predict a positive diagnosis on video capsule endoscopy for suspected small bowel bleeding. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy* 2020;22:178-184.
 9. Espino A, Rincón R. Capítulo 26. Hemorragia del intestino delgado. *Gastroenterología y Hepatología Clínica*. Editorial Mediterráneo. Tercera Edición 2020 páginas 238-245.
 10. Yung DE, Koulaouzidis A, Avni T, et al. Clinical outcomes of negative small-bowel capsule endoscopy for small-bowel bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:305-317.

EMBARAZO Y APARATO DIGESTIVO

Dr. Jaime Lubascher C.

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

Consideraciones generales frente al uso de fármacos y procedimientos diagnósticos en pacientes embarazadas con patología digestiva

1. Seguridad del uso de fármacos durante el embarazo

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

A pesar de estas limitaciones la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) de los EE. UU. de NA ha propuesto una categorización de los fármacos de acuerdo a su potencial efecto dañino sobre el feto (Tablas 1 y 2).

2. Endoscopia durante el embarazo

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

3. Estudios de imágenes

No cabe ninguna duda de la utilidad de los estudios de imágenes en el diagnóstico de las enfermedades digestivas, pero debemos disminuir al máximo la exposición del

Tabla 1. Categorías del riesgo fetal para medicamentos según la Food and Drug Administration (FDA)*

Categoría	Criterio
A	Estudios bien controlados en mujeres embarazadas sin demostración de aumento de riesgo fetal y/o anomalías
B	Estudios animales no demostraron evidencias de daño fetal Sin 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 ni estudios animales ni en mujeres embarazadas
D	Existen estudios controlados y/u observacionales en mujeres que demuestran riesgo fetal. Pero los beneficios de la terapia superan los potenciales riesgos
X	Adecuados estudios controlados y/u observacionales en animales o mujeres embarazadas demuestran anomalías fetales. CONTRAINDICADO SU USO

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

feto a radiaciones ionizantes, cuyo daño está condicionado por la dosis entregada y la edad gestacional. Por lo que la radiología convencional y tomografía computarizada deben reservarse solo para situaciones en que los beneficios superen ampliamente a los riesgos, sin olvidar que podemos utilizar libremente el ultrasonido. Actualmente el uso de la resonancia magnética sin contraste, debido a que el gadolinio atraviesa la placenta, ha sido de gran ayuda y puede utilizarse libremente después de las 12 semanas de gestación.

Patología digestiva común en las embarazadas

Náuseas, vómitos e hiperemesis gravídica

Náuseas y vómitos son síntomas comunes en el primer trimestre del embarazo: pueden ocurrir hasta en 60% a 70% de los embarazos. La mayoría de los casos presentan síntomas leves y no requieren terapia específica. Se califica como **hiperemesis gravídica** cuando estos síntomas persisten y progresan, llegando a dificultar la nutrición, la adecuada hidratación y el balance electrolítico de la madre. Este cuadro trasunta un mayor riesgo de complicaciones materno-fetales y está definido por la presencia de cetonuria y pérdida del 5% del peso pregestacional. La hospitalización está indicada cuando exista hipotensión, taquicardia, cetosis, baja de peso importante, fatiga muscular y/o algunas anomalías del laboratorio, tales como hipokalemia e hiponatremia. En un 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, en embarazos múltiples, molares, trisomía del cromosoma 21, hidrops fetal y de infección materna por *Helicobacter pylori*. El manejo convencional

Tabla 2. Categorías de la FDA de acuerdo con el riesgo fetal de fármacos usados en el 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
Clarithromicina	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 alpha	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
Telividuvina	Hepatitis B	B
Tenofovir	Hepatitis B	B
Tetraciclina	Infecciones	D
Talidomida	Sedación - mieloma - EII	X
Ursodeoxicólico	CBP - colestasis gravídica	B

*Después del 1.º trimestre solamente. B: sin evidencia de riesgo en humanos; C: riesgo posible; D: evidencias de riesgo fetal; X: riesgo fetal demostrado; RGE: reflujo gastroesofágico; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EAP: enfermedad ácido-péptica.

ha incluido con buenos resultados: la hidratación parenteral; suplementos de tiamina y piridoxina; uso de antieméticos comunes como la metoclopramida y domperidona; apoyo psicológico y nutrición parenteral, si fuera necesaria. La persistencia de los síntomas puede llevar a un severo compromiso nutricional, llegando a comprometer la vida de la madre y del hijo, por lo 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 aún, han sido reportes de mejoría de casos rebeldes con la erradicación del *H. pylori*. Múltiples otras drogas se han utilizado con buenos resultados: ondasentrón, droperidol y difenhidramina, entre otros. El suplemento de jengibre también ha mostrado ser útil.

Reflujo gastroesofágico en el embarazo

La enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático es en extremo frecuente en el curso del embarazo. Al menos dos tercios de las embarazadas sufren de pirosis. Si bien su origen es multifactorial, el principal factor causal parece ser la disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y la disminución del vaciamiento gástrico, secundario al aumento de las hormonas sexuales femeninas circulantes, en especial la progesterona; además 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, pHmetría de 24 horas y manometría. Están contraindicados el estudio radiológico convencional y la cintigrafía, por el riesgo de inducir malformaciones embrionarias o daño fetal.

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

En la actualidad existen suficientes evidencias acerca de la bioseguridad de los fármacos inhibidores de la secreción del ácido gástrico y de los proquinéticos durante el embarazo, con tasas de complicaciones obstétricas y malformaciones fetales similares a las de la población general. Existe un gran número de mujeres embarazadas que han sido tratadas con bloqueadores H₂ 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, al igual que en la población general, han sido de gran ayuda en el manejo de los síntomas del reflujo gastroesofágico en embarazadas refractarias a otras terapias, significando una rápida respuesta y drástica disminución en la ingesta de antiácidos. No están descritas complicaciones perinatales en pacientes tratadas con omeprazol durante el embarazo y la lactancia. Los nuevos inhibidores, tales como lanzoprazol, 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 H2 o inhibidores de bomba de protones. Pudiendo asociarse a éstos, fármacos proquinéticos como metoclopramida y domperidona, si fueran necesarios.

Úlcera péptica

En general, es infrecuente la coexistencia de enfermedad ulcerosa péptica en el curso del embarazo. Ciertamente el reflujo gastroesofágico y la hiperémesis 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, no existen contraindicaciones para utilizar bloqueadores H2 de la histamina o inhibidores de la bomba de protones para tratar en forma adecuada una úlcera péptica en una embarazada. Todo ello asociado a terapia erradicadora de *H. pylori*, si corresponde.

Helicobacter pylori

La infección por *H. pylori* juega un gran rol en la patogenia de las enfermedades gastroduodenales, incluido el cáncer. El embarazo se asocia a una serie de cambios en la inmunidad humoral y celular. Se ha observado que estas alteraciones exponen a la embarazada a contraer algunas infecciones por microorganismos. En este contexto se ha comunicado una mayor susceptibilidad a la infección por *H. pylori* durante el embarazo. Además, existen múltiples reportes de pacientes con hiperemesis gravídica severa que presentaron respuestas terapéuticas dramáticas 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 sigmoides. Otros factores asociados pueden ser la ingesta de suplementos de hierro e hidróxido de aluminio, entre otros. El manejo de este cuadro requiere esencialmente del aumento de la fibra dietaria, de la ingesta de líquidos y agentes externos como el *psyllium* y el polietilenglicol. Están contraindicados los laxantes que contengan antraquinonas, cáscara sagrada, aceite de castor y fenoltaleína. La constipación pertinaz puede complicarse con patología hemorroidal, la impactación fecal y 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.

Síndrome de intestino irritable (SII)

El SII es una patología de altísima prevalencia en población femenina y joven, por lo que es esperable que esté presente en muchas mujeres embarazadas. Los síntomas clásicos son dolor abdominal crónico asociado a cambios en el hábito intestinal en ausencia de causas orgánicas evidentes son similares a los de las no embarazadas aplicándose los criterios clásicos (ROMA IV). Por lo que una adecuada evaluación clínica y de laboratorio asociado a la ausencia de síntomas de alarma suelen ser suficientes para un adecuado diagnóstico. Si bien no existe un tratamiento específico se pueden disminuir los síntomas, con una adecuada relación médico-paciente y aplicando algunas modificaciones dietéticas como: disminución de ingesta de lácteos, alimentos grasos y FODMAPs.

En pocos casos puede ser necesario usar fármacos como: laxantes, antidiarreicos, antiespasmódicos, antidepresivos, probióticos y antibióticos.

Enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EII)

La evolución y el desenlace de las pacientes embarazadas con EII no parecen diferir mayormente de la población general de pacientes con estas enfermedades. Esto se traduce en la buena respuesta farmacológica que suelen tener estas pacientes. Muchas drogas han sido utilizadas con seguridad en el curso del embarazo, entre ellas: sulfasalazina, mesalazina y otros derivados 5-ASA, corticosteroides e inmunosupresores. Algunos preparados comerciales de 5-ASA derivados contienen ftalato de dibutilo en la cubierta que ha demostrado producir malformaciones urinarias en animales, por lo que se recomienda no usar en embarazadas (Asacol® y Mecolzine®). El adecuado tratamiento farmacológico de los casos ha permitido disminuir la actividad de la enfermedad y alejar la eventual necesidad de su tratamiento quirúrgico. Si se usa sulfasalazina debe suplementarse 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. La consejería preconcepcional aportada por el equipo multidisciplinario tratante se debe entregar a todos los pacientes en edad fértil. Si una paciente está bajo tratamiento farmacológico eficaz, no debe suspender la terapia por haberse constatado un embarazo; por el contrario, debe estar la enfermedad bien controlada farmacológicamente previo al embarazo para así evitar recaídas durante la gestación, cuando se hace más difícil inducir su remisión. La azatioprina y la 6-mercaptopurina deben mantenerse, si están bien indicadas. Esta experiencia se desprende de la gran cantidad de pacientes trasplantadas que se han embarazado estando en terapia inmunosupresora, sin encontrarse mayores tasas de malformaciones fetales al mantenerse su tratamiento. El metotrexato sí debe suspenderse ojalá 6 meses antes del embarazo. El uso de terapia biológica, usando antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF α) está en franco aumento y ya existen múltiples casos reportados de uso de infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab en pacientes embarazadas con

EII, sin complicaciones perinatales asociadas. Pero es importante considerar que, por tratarse de inmunoglobulinas, pasan activamente la placenta alcanzando niveles altos en el feto. Por esto en pacientes bien controlados y con un bajo riesgo de recaída, se puede programar la última dosis de infliximab entre la semana 30-32 de gestación, para adalimumab entre la semana 36-38 y golimumab entre la semana 34-36. Estos recién nacidos no deben recibir vacunación con gérmenes atenuados (en Chile la vacuna BCG y rotavirus), hasta 6 meses posparto y/o medir niveles plasmáticos. En cambio, certolizumab pegol no atraviesa la barrera placentaria.

Nuevos fármacos en uso como moléculas pequeñas (tofacitinib), anti-integrinas (vedolizumab) y anti-interleukina 12-23 (ustekinumab) todavía existe insuficiente información para recomendar su uso en embarazadas.

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.

Referencias

1. Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, Martins D, Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol* 2018;31(4):385-394.
2. Meyer A, Fermat M, Drouin J, et al. Drug use for gastrointestinal symptoms during pregnancy: A French nationwide study 2010-2018. *PLoS ONE* 2021;16(1):e0245854.
3. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: A report from the American Gastroenterological Association IBD parenthood project working group. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:627-641.
4. Núñez FP, Quera R, Sepúlveda E, et al. Embarazo en enfermedad inflamatoria intestinal: experiencia en una cohorte chilena. *Gastroenterología y Hepatología*, Volumen 44, Issue 4, 2021, Pages 277-285, ISSN 0210-5705.
5. Friedel D, Stavropoulos S, Iqbal S, Cappell MS. Gastrointestinal endoscopy in the pregnant woman. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6(5):156-167. doi: 10.4253/wjge.v6.i5.156. PMID: 24891928; PMCID: PMC4024488.
6. Law R, Maltepe C, Bozzo P, Einarson A. Treatment of heartburn and acid reflux associated with nausea and vomiting during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2010;56(2):143-144.

HEPATOPATÍAS EN LA MUJER Y SUS INFLUENCIAS RECÍPROCAS DURANTE EL EMBARAZO

Dr. Humberto Reyes B.

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 adoptar 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 (74% en la sobredosis de paracetamol), 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 definitivamente mayor de colangitis biliar primaria (previamente llamada “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, excepto que en la embarazada es necesario evitar los métodos invasivos y los que empleen 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 anticuerpos antiviral A de la clase IgM en la sangre

materna es fundamental para sustentar el diagnóstico. Generalmente su curso clínico es similar al de una paciente no embarazada, pero cuando ocurre en el tercer trimestre tiende a mayor gravedad, 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, mientras sería baja en el mundo occidental. En India y la región asiática se han descrito brotes epidémicos y, cuando la infección afecta a embarazadas, provoca 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 colangitis biliar primaria, de una hemocromatosis o enfermedad de Wilson, en hepatitis crónicas autoinmunes o virales, y en 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.

En el caso de embarazadas *portadoras crónicas del virus B de las hepatitis*, el niño tiene un riesgo importante de contagio por transmisión vertical de la infección. La transmisión viral transplacentaria sería infrecuente, pero el riesgo de contagio crece notablemente por la exposición del niño a la sangre materna durante el parto o la cesárea. Afortunadamente, este riesgo puede reducirse a menos del 5% si dentro de las primeras 12 horas se aplica una inmunización pasiva-activa al recién nacido, inyectándole inmunoglobulina específica para el virus B (0,5 ml intramuscular, en la parte alta de un muslo) y simultáneamente se inicia su vacunación contra el virus B: la primera dosis de vacuna se inyecta en un sitio diferente al de la inmunoglobulina (de preferencia en el otro muslo) en las primeras horas o días posparto y se repiten las dosis de vacuna 1 y 6 meses después. En los prematuros que nacieron con menos de 2 kg de peso se recomienda posponer la primera dosis de la vacuna hasta que cumplan un mes de vida porque durante ese lapso la inmunogenicidad de la vacuna es pobre. Este esquema de profilaxis del niño permite la lactancia materna. En cambio, en una paciente que tenga una *hepatitis crónica activa por virus B*, con una "carga viral" alta (nivel de ADN viral $\geq 10^8$ UI/mL), se recomienda administrar tratamiento antiviral aún durante el embarazo, con lamivudina o tenofovir.

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

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

En pacientes con *hepatitis autoinmune* que se han embarazado, se han descrito “brotes” de la enfermedad en el primer trimestre del embarazo o posparto, con acentuación de los síntomas y de las alteraciones del laboratorio; en cambio, ambas variables tienden a atenuarse durante el 2.º y 3.º trimestre. Las pacientes 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 posparto y, si requieren tratamiento farmacológico, pueden utilizarse la prednisona, ciclosporina y tacrolimus, pero debe excluirse el micofenolato por el riesgo de sus efectos nocivos sobre el feto.

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

Ha sido descrita en el capítulo *Embarazo y enfermedades digestivas*. Su diagnóstico diferencial debe plantearse, en primer lugar, con las hepatitis agudas, particularmente por virus A, siendo indispensables los tests bioquímicos de función hepática y la serología viral. En las enfermedades causadas por otros virus hepatotropos, particularmente 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. Otros diagnósticos que deben considerarse en los casos más severos de hiperémesis son la mola y las implantaciones anómalas del embrión, por lo cual debe contarse siempre con el apoyo del obstetra.

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

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 posparto (en días); la normalización de las fosfatasa alcalinas séricas puede demorar 4 a 6 semanas.

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

La CG es una enfermedad benigna en las madres, sin letalidad materna y no evoluciona a un daño hepático crónico. 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.: preeclampsia) o con infecciones (ej.: urinarias). 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. En algunos estudios clínicos se ha comunicado una asociación entre la hepatitis C y la CG, por lo que se recomienda investigar los marcadores séricos de virus C en las pacientes con CG.

En Chile, en la década 1960 a 1970 se registró la prevalencia de CG más alta del mundo: 14% de las embarazadas atendidas en maternidades públicas, pero en los años recientes esta prevalencia ha tenido una disminución 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 CG en Chile y en otros países apoyan la idea de que algún(os) factor(es) ambiental(es) juegan un rol importante en su patogenia.

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

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 ellas, corrige las alteraciones bioquímicas hepáticas y permite prolongar el embarazo hasta su término normal (semana 37 o más), sin premadurez ni mortinatos. La tolerancia del ácido ursodeoxicólico es muy satisfactoria y no se han comprobado efectos adversos en la madre ni en el niño. El mecanismo íntimo de su acción se desconoce, pero se le asimila a su efecto benéfico en pacientes con colestasis crónicas, como la colangitis biliar primaria. Dada la importancia que tiene administrar un fármaco durante el embarazo, se recomienda hacerlo con aceptación por la paciente y el obstetra, prefiriendo su uso en los casos de mayor severidad, especialmente los de comienzo precoz, en las pacientes con ictericia y en las que tienen antecedentes de mortinatos en embarazos previos afectados por CG. Los efectos benéficos del ácido ursodeoxicólico en la colestasis gravídica fueron comunicados originalmente desde Chile y han sido apoyados por un metaanálisis de la experiencia internacional en pacientes que cumplieron estrictamente los criterios para el diagnóstico de esta enfermedad.

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

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

Hígado graso agudo obstétrico (HGAO)

Se caracteriza por la aparición brusca en las últimas semanas del embarazo o 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 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 solucionar 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 preeclampsia 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 centro asistencial que cuente con unidades de cuidados intensivos para adultos y recién nacidos. La sobrevida materna y fetal dependen de la precocidad con que se interrumpa el embarazo, por lo cual debe tomarse esta decisión apenas se haya hecho claro el diagnóstico y se hayan resuelto los problemas de manejo metabólico inmediato. Para una atención adecuada pre y posparto 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 inicia una mejoría paulatina de la madre, pero en casos excepcionales la enfermedad se ha desencadenado o agravado en el puerperio inmediato.

En el cuidado perioperatorio de la madre se debe atender a las alteraciones metabólicas y las complicaciones frecuentes en esta enfermedad: **insuficiencia hepática fulminante**, con encefalopatía; **coagulopatía compleja** (con posibilidad de un síndrome de HELLP o de una coagulación intravascular diseminada); **hemorragia digestiva** o en otros sitios; **hipoglicemia 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. Un 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 preeclampsia

La preeclampsia 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 portaes; 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 requiere una laparotomía de urgencia.

Las formas graves de preeclampsia con compromiso hepático se ven preferentemente en multíparas mayores de 35 años. En algunas series publicadas, hasta en un tercio de las pacientes la preeclampsia se hizo evidente en los últimos días de su embarazo o en el puerperio inmediato.

El tratamiento de las pacientes con hepatopatía por preeclampsia es el que corresponde a la enfermedad de base (preeclampsia): reducir la hipertensión arterial (labetolol, metildopa o nifedipino), 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 preeclampsia 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 pree-

clampsia 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 preeclampsia, con particular énfasis en la corrección inmediata de la anemia y de los trastornos de la coagulación, para lo cual es importante contar con la colaboración del hematólogo y la disponibilidad de distintos derivados de la sangre. Se han comunicado casos que han tenido beneficios con plasmaféresis y con administración de factor VII recombinante activado. La utilidad de los corticoesteroides (dexametasona) es una materia debatida.

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

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

Recomendaciones finales

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

Referencias

1. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21(1):70-84.

2. Katarey D, Westbrook RH. Pregnancy-specific liver diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;68:12-22.
3. Reyes H. What have we learned about Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy? (Master's Perspective) *Hepatology* 2016;63(1):4-8.
4. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes H, et al. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;143(6): 1492-1501.
5. Nelson DB, Byrne JJ, Cunningham FG. Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2021; 137(3): 535-546.
6. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet* 2019;145(Suppl. 1): 1-33.

— INMUNOCOMPROMISO Y APARATO DIGESTIVO —

Dres. Ricardo Estela P., Elizabeth Arriagada H. y Catalina Farías A.

Introducción

En los últimos años, la incidencia de trastornos gastrointestinales mediados por el sistema inmunitario está creciendo cada vez más en todo el mundo. Está bien establecido que las inmunodeficiencias primarias y adquiridas exhiben manifestaciones gastrointestinales e imitan otras enfermedades. Existe un aumento en patologías asociadas a inmunosupresión secundaria o adquirida, como el caso de las terapias farmacológicas inmunosupresoras; por ejemplo, a causa de trasplantes de órganos sólidos (300 nuevos trasplantes anuales en Chile), la incorporación de nuevas terapias inmunomoduladoras (10%-20% de la población) y los antineoplásicos. Dentro de las primarias más comunes en adultos se encuentra la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (SIgAD) y la inmunodeficiencia común variable (CVID).

Concepto de inmunosupresión y fisiopatología del sistema inmune y aparato digestivo

El sistema gastrointestinal es una gran superficie presentadora de antígeno, siendo modificada su forma de respuesta por estructuras adyacentes (esfínter), procesos digestivos (ácidos, sales biliares, enzimas pancreáticas), pH, tipo de alimento, características de nutrientes, etc.

En la fisiología del aparato digestivo se puede observar que una vez que se realiza la digestión y absorción, transformando los nutrientes en moléculas simples, potenciando la posibilidad de atravesar la pared del aparato digestivo; permite un estímulo a nivel local y a distancia mediado por el complejo antígeno/anticuerpo. La alteración de tales procesos lleva al desarrollo de diferentes síndromes que comprometen la respuesta inmune asociado al sistema digestivo.

Concepto microbioma e inmunosupresión

El tracto gastrointestinal humano alberga una red diversa de microorganismos, conocidos colectivamente como microbiota, la que juega un papel importante en la salud y la enfermedad. El sistema inmune ha desarrollado adaptación para un trabajo en conjunto para mantener la relación simbiótica con la microbiota y el huésped.

Se ha observado que la manipulación de esta puede prevenir diversas enfermedades, pero cuando es alterada por terapias antibióticas e inmunosupresoras, convierte a la población de riesgo en vulnerables a enfermedades nosocomiales.

Los componentes de la microbiota son: Bacteroidetes, firmicutes, actinobacteria y proteobacteria, siendo los bacteroidetes el 90% de la población con mayor densidad. Adquiere cambios según su distribución anatómica, permitiendo absorción de

nutrientes al modificar pH, estimulando producción de mucus a nivel intestinal y realizando presentación de antígenos a nivel celular de forma controlada, fenómenos que se desregulan al someter a cambios al microbioma como, por ejemplo: antibióticos o terapias inmunosupresoras.

Tabla 1. Tipos de inmunosupresión

Primarias	Adquiridas
Déficit selectivo de IgA	<i>Secundaria a fármacos</i> - Quimioterapia/radioterapia/corticoides - Biológicos/inmunosupresión/trasplante
Inmunodeficiencia común variable	<i>Infeciosas</i> HIV (inmunodeficiencia adquirida) NO VIH (micobacterias, estreptococos, cándida, parasitosis, chagas, VHB, VHC)
	<i>Metabólicas</i> Sd. Malabsorción Déficit de oligoelementos DM2 Enfermedades renales Enteropatía perdedora de proteínas

1. Concepto inmunodeficiencia primaria

Inmunodeficiencia congénita

I. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (SIgAD)

La IgA representa más del 70% del total de inmunoglobulinas en el cuerpo. Su concentración en el suero es baja dado que la gran mayoría se encuentra en las secreciones mucosas, incluyendo las secreciones nasales, pulmonares, saliva, lágrimas, leche materna y las secreciones de los tractos urogenitales e intestinales. Sus acciones incluyen el recubrimiento de los microorganismos, para prevenir la fijación y la penetración de los patógenos en las superficies del cuerpo.

La deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (SIgAD) es la inmunodeficiencia primaria más común. Está definida como la ausencia parcial o total de IgA en el suero (menos de 0,07 g/L) en pacientes mayores de 4 años, presentando cifras normales en el resto de las inmunoglobulinas.

Existe una susceptibilidad genética no bien definida. El patrón hereditario es variable; en algunas familias se ha demostrado herencia autosómica dominante o recesiva, siendo más comunes los casos esporádicos y se ha visto asociación a algunos haplotipos HLA (HLA-A1, B8, DR3).

A pesar de la importancia que parece tener la IgA en la inmunidad de la mucosa, la gran mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos y se cree que puede ser debido a que otras inmunoglobulinas como la IgG podrían compensar las acciones de la IgA. Se ha informado ampliamente un mayor riesgo de infecciones, por ejemplo: con *Helicobacter pylori* y *Giardia lamblia*. En la esfera de la autoinmunidad existe

mayor riesgo de enfermedad atópica y quizás lo más interesante es una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes como lupus, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal.

II. Inmunodeficiencia común variable (IDCV)

El sistema inmunológico es complejo y altamente regulado para mantener la homeostasis inmunológica. La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es el trastorno sintomático más común en adultos dentro de las inmunodeficiencias primarias. La hipogammaglobulinemia notable, es el sello distintivo de la IDCV. Su clínica es muy variable y heterogénea. Algunas características clave incluyen el bajo número de células plasmáticas y los niveles de inmunoglobulina disminuidos que conducen a infecciones principalmente por bacterias en los tractos respiratorio y gastrointestinal; trastornos autoinmunes a pesar del estado inmunodeficiente; y los riesgos de desarrollar neoplasias, especialmente digestivas y hematológicas.

Los pacientes con IDCV pueden presentar diarrea crónica, intermitente o persistente, esteatorrea, distensión abdominal, pérdida de peso, pérdida de minerales y vitaminas liposolubles. Además de las infecciones gastrointestinales, también se han detectado enteropatía autoinmune (AIE) y granulomas. Al menos el 10% de los pacientes con IDCV presentan afectación hepática. Se han informado infecciones, reacciones autoinmunes, linfoproliferación y neoplasias, granulomas, infiltración de células inflamatorias y obstrucción biliar intrahepática, como contribuyentes del daño hepático, estando esta hepatopatía fuertemente asociada con la enteropatía linfocítica lo que sugiere un papel patogénico del eje intestino-hígado.

2. Inmunodeficiencia adquiridas

Las infecciones representan un tema frecuente entre los pacientes que usan inmunosupresores, terapias oncológicas, corticosteroides o terapias biológicas indicadas para enfermedades digestivas. Estas enfermedades implican una gran carga de morbilidad adicional y en ocasiones son letales. La diversidad de productos aplicados, junto a los múltiples agentes infecciosos potenciales, ameritan mantener una vigilancia constante en sus presentaciones, que permita intervenciones tempranas, mejorando sobrevida y disminuyendo morbilidad.

En una revisión sistemática, Stuck y cols., analizaron el riesgo de infecciones en 71 trabajos randomizados que evaluaban en forma secundaria este riesgo y lograron estimar un riesgo relativo de 1,6 en forma global (IC 95 1,3 a 1,9), es decir, aproximadamente 60% de riesgo adicional. En pacientes con dosis de corticoides hasta 30 mg al día de prednisona, se estima que el riesgo de infecciones varía entre 9 y 58 eventos cada 100 pacientes al año, siendo mayor en el grupo con enfermedad inflamatoria intestinal que en pacientes con patologías reumatológicas.

2.1. Fármacos

Son las infecciones asociadas a corticoides, las más frecuentes, dado la población sometida a este tipo de terapias, siendo de alto impacto a nivel del aparato digestivo, con una variedad de manifestaciones dependientes de dosis, tiempo de uso y mor-

bilidades asociadas al paciente; los agentes más comunes asociados se describen en la Tabla 2.

Uno de los patógenos frecuentemente observado es la colonización orofaríngea y esofágica por *Candida albicans*, esto dado bajo condiciones de inmunosupresión aumenta su prevalencia, siendo una de las manifestaciones más frecuentes de compromiso esofágico de diversa intensidad, provocando trastornos de motilidad e incluso desnutrición. Los factores de riesgo reconocidos: uso de material sintético oral (placas dentales), tabaco, diabetes, uso de corticoides inhalatorios, fármacos inmunosupresores, antibióticos, coinfecciones virales, etc.

En los últimos años hemos observado un aumento creciente de terapias inmunomoduladoras. Algunas de las más asociadas a patología digestiva, son los biológicos en uso en enfermedad inflamatoria intestinal entre ellos: infliximab, adalimumab, Anti-TNF, antileucotrienos y otros, de los cuales hemos ido conociendo sus complicaciones (Tabla 3).

2.2. Infecciosas

En los pacientes con VIH-SIDA que no han sido diagnosticados o no están en terapia antiviral, pueden presentar afecciones del aparato digestivo, que es uno de los

Tabla 2. Agentes infecciosos en inmunosuprimidos más frecuentes por corticoides

Agente	Ejemplos
Bacterias	Enterobacterias: Infecciones urinarias, bacteriemias <i>Staphylococcus aureus</i> : bacteriemias, infecciones de piel y tejidos blandos <i>Streptococcus</i> spp: bacteriemia, infecciones de piel y tejidos blandos <i>Salmonella</i> spp: diarrea, bacteriemia <i>Legionella</i> : neumonía <i>Listeria monocytogenes</i> : bacteriemia, meningitis, romboencefalitis <i>Nocardia</i> sp: neumonía, abscesos cerebrales, abscesos cutáneos <i>Rhodococcus equi</i> : neumonía, abscesos, bacteriemia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : tuberculosis <i>Clostridium difficile</i> : diarrea, colitis, pseudomembranosa
Virus	Virus respiratorios (varios): neumonía <i>Citomegalovirus</i> : compromiso digestivo, pulmonar o SNC <i>Herpes simplex</i> : formas diseminadas, infecciones crónicas, hepatitis <i>Varicela zoster</i> : herpes zóster o varicela diseminada <i>Parvovirus B19</i> : pancitopenia o síntomas de actividad lúpica <i>Virus de la hepatitis B</i> : riesgo de reactivación al inicio o retiro de los corticosteroides
Hongos	<i>Candida</i> spp: candidiasis de piel o mucosas y candidiasis sistémica <i>Cryptococcus</i> sp: SNC, pulmonar, recaídas <i>Pneumocystis jiroveci</i> : neumonía <i>Aspergillus</i> spp: aspergilosis pulmonar invasora (en altas dosis) <i>Zygomycetes</i> : mucormicosis rino craneofacial o pulmonar (en altas dosis)
Parasitos	<i>Toxoplasma gondii</i> : toxoplasmosis (SNC, corio-retinitis, neumonía, diseminada) Protozoos intestinales: <i>Cryptosporidium</i> sp, <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> (diarrea y disentería) Nematodos: <i>Strongyloides</i> sp. (compromiso intestinal, hiperinfestación, formas diseminadas)

sistemas más frecuentemente alterados por este inmunocompromiso. Es importante reconocerlas para sospechar y tratarlas.

En lo que respecta a Chile 71 mil personas viven con VIH, implica un aumento de 4.000 personas con respecto al año 2017. En una serie de autopsias realizadas a paciente con SIDA, el 82% presentaron lesión del aparato digestivo y 38% con más de un sitio afectado.

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

- Los síntomas y signos clínicos, aislados, muy rara vez serán claves para el diagnóstico.
- Las maniobras no invasivas, como el examen de deposiciones, deben preceder a las invasivas, y el paso a instancias diagnósticas mayores deberá estar definido por la severidad de los síntomas.
- Las infecciones múltiples son frecuentes.
- Algunos diagnósticos probables pueden predecirse, basados en el grado de inmunocompromiso. Como ejemplo, patógenos entéricos comunes, incluyendo virus, son causa probable de síntomas gastrointestinales en pacientes con CD4 menor de 200 células/mm³. Mientras que infecciones por *Citomegalovirus*, hongos, *M. avium*, o protozoos (*Cryptosporidium*), son frecuentes en pacientes con CD4 menores de 100 células/mm³.
- Las manifestaciones gastrointestinales en etapas tardías del SIDA, generalmente forman parte de una infección sistémica (*Citomegalovirus* o *Mycobacterium avium*).
- Las neoplasias que frecuentemente se presentan con síntomas digestivos son linfomas, sarcoma de Kaposi y carcinoma anal (Tabla 4).

Tabla 3. Agentes infecciosos y manifestaciones en pacientes con terapias biológicas

Agente/sitio	Manifestaciones clínicas
Bacterias intracelulares <i>Legionella pneumophila</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Salmonella spp.</i>	Neumonía Bacteriemia, infecciones del SNC, artritis Diarrea, artritis
Virus Varicela-zoster Virus de la hepatitis B	Herpes zoster (HZ) diseminado, HZ oftálmico Reactivación de hepatitis (al retirar terapia)
Infecciones granulomatosas Histoplasmosis Coccidioidomicosis	Formas pulmonares y extrapulmonares Neumonía, cuadros diseminados Neumonía, cuadros diseminados
Sitio Pulmón Tejidos blandos	Mayor incidencia de neumonía Mayor incidencia de infecciones de piel y tejidos blandos

Tabla 4. Manifestaciones asociadas a inmunosupresión, estudio y tratamiento

Manifestación	Agente	Órgano afectado	Tratamiento
Diarrea asociada a HIV	Enteropatía idiopática Neoplasia (kaposi, linfoma) Terapia antirretroviral Insuficiencia pancreática	Intestino delgado y grueso Esófago, estómago e intestinos Hígado, intestinos y páncreas. Páncreas	Manejo sintomático Depende extensión Ajuste de terapia antirretroviral Cambio de terapia antirretroviral
Diarrea inducida por drogas	Antibióticos Azatioprina Quimioterapias Ciclosporina A Metotrexato	Esófago, intestino, hígado Médula osea, páncreas Esófago, estómago, intestinos Riñones, intestino, hígado Hígado, intestino	Modificación y seguimiento Suspensión, o ajuste según TPMT Depende del nivel de neutropenia Suspensión y ajuste por niveles Suspensión
Enfermedad huésped <i>versus</i> injerto	Después de trasplante alogénico de células madre Después de trasplante autólogo de células madre Después de trasplante de órgano sólido Después de transfusión sanguínea	Esófago, estómago, intestinos Riñones, hígado	Medidas de soporte Inmunosupresión Evaluación por especialista
Otras	Síndrome de colitis del cordón Enfermedad inflamatoria intestinal Enteropatía por hipersensibilidad al gluten Formas de enteritis y colitis idiopáticas Enfermedades linfoproliferativas postrasplante	Esófago, estómago, intestinos Páncreas, hígado	Medidas de soporte nutricional Ajustar terapia a evolución de la enfermedad Suspensión de gluten Medidas de soporte nutricional Ajuste de inmunosupresión

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

infección por VIH, trasplante de órganos sólidos, trasplante de células madre, neoplasias hematológicas) tienen un alto riesgo de infecciones gastrointestinales graves causadas por virus, bacterias y parásitos. En comparación con los sujetos sanos, estas enfermedades infecciosas con frecuencia tienen un curso clínico más grave y se asocian con morbilidad y mortalidad significativa, en todo el mundo. Por otra parte, las enfermedades graves en inmunodeprimidos pueden ser causadas por patógenos que raramente causan infección sintomática en individuos sanos (Tablas 5 y 6).

Tabla 5. Infecciones asociadas a HIV

Agente	Ubicación	Manifestación	Diagnóstico	Tratamiento
Epstein Barr	Lengua	Placas linguales blanquecinas	Histología y endoscopia	Antiviral
Herpes	Lengua Mucosa oral	Esofagitis, úlceras orales	IFI (inmunofluorescencia)	Antiviral
Norovirus	I. Delgado	Vomitos Diarrea	PCR Fecal	Soporte - manejo sintomático
CMV	Oral Esófago Estómago Hígado Intestino	Odinofagia Úlceras esofágicas, gástricas, intestinales hepatitis	PCR	Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h por dos a tres semanas o foscarnet 90 mg/kg por dos semanas
Cándida	Lengua Esófago	Odinofagia - 64% detectada en EDA	Cultivo	Fluconazol 200-400 mg por 7-10 días vía oral Itraconazol 200-400 mg por 14-21 días vía oral
Strongiloidiasis	Cerebro Intestino Hígado	Manifestación Diarrea o enfermedad sistémica	Serología	Ivermectina 200 mg/kg oral una vez al día durante 1 a 2 días
Criptosporidiosis	Intestino delgado	Diarrea crónica severa	IFI	Autolimitada
Microsporidiosis	Tubo digestivo Vía biliar	Diarrea Dolor abdominal	Tinciones - IFI	Albendazol 400 mg por vía oral dos veces día durante 3 semanas
<i>Salmonella</i>	Intestino Sangre	Bacteriemia Gastroenteritis/ dientérica	Cultivos (hemocultivos y coprocultivos)	ATB (ciprofloxacino/ cefadroxilo)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Colon Recto	Linfogranuloma venereo-úlcerar rectal	Cultivo y hemocultivo	ATB (doxiciclina/azitromicina)
<i>Micobacterium</i>	Duodeno I. delgado	Diarrea Sd. malabsorción	Hemocultivo Coprocultivo Biopsias	Claritromicina (500 mg c/12 h) más Etambutol (15 mg/kg día) con o sin Rifabutina (300 mg una vez al día), quinolonas + etambutol

Tabla 6. Otras complicaciones asociadas a HIV

	Manifestación	Diagnóstico	Tratamiento
Cáncer anal	Diarrea, dolor anal, fístulas rectoanales	Endoscópico - histológico	Quimioterapias Radioterapias Vacunación VPH
Enf. Kaposi	Diarrea - úlceras orales - hemorragias digestivas malabsorción - obstrucción intestinal	Endoscópico + histológico	Quimio/radioterapia
Colangiopatía por HIV	Obstrucción vía biliar - dolor abdominal - fiebre - ictericia - transaminasas elevadas (colestasis)	Colangio RNM Ecografía abdominal	Papilotomía y <i>stent</i>
VHB - VHC	Ictericia - dolor abdominal	Serológicas en sangre	Antiviral

Tabla 7. Causas secundarias de síndromes disabsortivos

Preentérico	Enfermedad gástrica (gastritis autoinmune) Hepatitis crónica Cirrosis Obstrucción biliar Enfermedad pancreática
Entéricas	Inflamaciones Enfermedad sistémica Disminución de la supresión absortiva Disbiosis Parasitosis
Posentérica	Bloqueo linfático Hipertensión portal

Síndromes disabsortivos

Síndrome donde en el proceso digestivo o absortivo no se aprovechan varios principios alimentarios, pese a un consumo nutricional normal. La causa primaria más conocida es la enteropatía por sensibilidad al gluten y las secundarias (Tabla 7). Siendo la diarrea la manifestación más frecuente.

Referencias

1. Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(1):107-133.
2. Malesza IJ, Malesza M, Krela-Kaźmierczak I, et al. Primary Humoral Immune Deficiencies: Overlooked Mimickers of Chronic Immune-Mediated Gastrointestinal Diseases in Adults. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5223.

3. Carvalho-Neves Forte W, Morad H, Oliveira É, et al. Manifestaciones clínicas y diagnóstico tardío de la inmunodeficiencia común variable [Clinical manifestations and late diagnosis of common variable immunodeficiency]. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(4):488-492.
4. Song J, Lleo A, Yang GX, et al. Common Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):340-351.
5. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25(2):112-119.
6. Fica A. Infecciones en pacientes reumatológicos asociadas a corticosteroides y antagonistas del factor de necrosis tumoral α . *Rev Chilena Infectol* 2014;31(2):181-195
7. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity-an inconvenient truth. *Autoimmun Rev.* 2014;13(8):858-64.
8. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev.* 2017;279(1):90-105. doi: 10.1111/imr.12563.
9. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336(6086):1268-73. doi: 10.1126/science.1223490.
10. Ministerio de Salud, Chile. Guía clínica AUGE síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA. <http://www.sidachile.cl/guias/GPCVIH.pdf>.

— ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO —

Dr. Hugo Monrroy B.

Introducción

El reflujo gastroesofágico (RGE) se define como el paso de contenido gástrico al esófago y es un fenómeno fisiológico. Por su parte, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define por la presencia de síntomas cardinales como la pirosis, regurgitación y dolor torácico no coronario y/o por sus complicaciones específicas (esofagitis, estenosis péptica y esófago de Barrett) debido a una excesiva exposición esofágica al contenido gástrico. Entre los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de la ERGE se encuentran el aumento del índice de masa corporal, el tabaquismo y la predisposición genética, mientras que la infección por *Helicobacter pylori* puede disminuir este riesgo. Su prevalencia es elevada y va en aumento, especialmente en países industrializados. La ERGE puede provocar una disminución de la calidad de vida y altos costos sanitarios.

Epidemiología

Es una enfermedad global cuya prevalencia oscila entre el 2,5% en China y el 51,2% en Grecia. Este rango refleja, posiblemente, tanto diferencias reales como factores metodológicos, ya que ciertos estudios consideran sólo la presencia de síntomas, mientras que otros estipulan la presencia de esofagitis erosiva. Aunque la prevalencia de los síntomas de ERGE es similar entre los grupos raciales, las complicaciones de la ERGE, como la esofagitis erosiva y el adenocarcinoma esofágico, son más frecuentes en las personas de raza blanca, sobre todo con obesidad central. Un metaanálisis reciente (79 estudios en 36 países) ha revelado una prevalencia global de la ERGE —definida por síntomas— en adultos del 13,3%, con tasas superiores a la media en el sur de Asia, América Central, América del Sur, Europa y América del Norte. En los adultos, la prevalencia aumenta con la edad, con cerca del 14,0% entre los individuos menores de 50 años y del 17,3% entre los mayores de 50 años (OR de 1,32). No se ha encontrado un aumento de la mortalidad global por todas las causas o específica por cáncer entre pacientes con síntomas de ERGE.

Etiopatogenia

El aumento del índice de masa corporal se asocia con un mayor riesgo de desarrollar ERGE. Un metaanálisis de 22 estudios mostró una prevalencia de ERGE del 22,1% entre los individuos obesos en comparación con el 14,2% entre los no obesos (OR de 1,73). El aumento de la presión intraabdominal, la mayor prevalencia de hernia hiatal, el mayor gradiente de presión abdominal respecto a la torácica, el aumento de los niveles de estrógenos y la mayor producción de enzimas biliares y pancreáticas

podrían contribuir a esta asociación. También está documentada la asociación entre el tabaquismo y la ERGE. Un metaanálisis de 30 estudios que comparaban a fumadores y no fumadores mostró una prevalencia conjunta del 19,6% entre los fumadores y del 15,9% en los no fumadores (OR de 1,26). El tabaco puede prolongar el tiempo de eliminación del ácido del esófago y reducir la presión en el esfínter esofágico inferior. El tercer factor de riesgo bien establecido es la predisposición genética. Dos grandes estudios en gemelos estimaron que la heredabilidad representa entre el 31% y el 43% de la predisposición a desarrollar ERGE. Estudios han indicado factores de riesgo genéticos para el desarrollo de la ERGE, aunque todavía no se ha identificado ningún locus de riesgo específico. La evidencia disponible, si bien no es aún concluyente, sugiere que la infección por *H. pylori* podría prevenir la ERGE al provocar la atrofia de la mucosa gástrica, con la consecuente disminución de la producción de ácido por parte de las células parietales. Un metaanálisis de 27 estudios mostró que la erradicación de *H. pylori* aumentaba el riesgo de desarrollar esofagitis por reflujo (RR de 1,46).

Fisiopatología

La fisiopatología de la ERGE comienza con el ascenso del contenido gástrico y culmina con una cascada de eventos a nivel epitelial. El RGE se produce cuando la presión intragástrica supera la presión intraesofágica, que en la ERGE implica una alteración de la función de barrera de la unión esofagogástrica, incluida la pérdida de la función efectiva del esfínter esofágico inferior. Las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior son respuestas fisiológicas normales a la distensión gástrica que facilita los eructos, pero puede contribuir a la ERGE si estas relajaciones son frecuentes y prolongadas. A nivel estructural, la hernia hiatal por deslizamiento es una configuración anatómica común que facilita el reflujo al aumentar la angulación entre la unión gastroesofágica y el fondo gástrico, reduciendo la función de la válvula. Una vez en el esófago, el impacto del reflujo sobre la integridad mucosa depende de los mecanismos de depuración. Estos mecanismos están asociados a una adecuada peristalsis, a factores defensivos tales como la saliva y a nivel epitelial por las proteínas de adhesión y la integridad de los espacios intercelulares. Sin embargo, evidencia reciente pone en duda este paradigma tradicional del daño directo, sugiriendo que el modo primario del daño epitelial podría estar mediado por linfocitos T.

Presentación clínica

Síntomas

Los síntomas cardinales de la ERGE, con una asociación establecida y reconocida son: la pirosis, la regurgitación ácida y el dolor torácico no coronario. El reflujo patológico también ha sido señalado como el causante de una serie de síndromes atípicos y extraesofágicos, principalmente otorrinolaringológicos, broncopulmonares y orales. El peso clínico de estas asociaciones se ve dificultado por los modelos de patogénesis propuestos, distintos de los síndromes esofágicos, que promueven la hipótesis de que el reflujo fisiológico podría ser perjudicial. Síntomas como la tos o las arritmias pueden

ser el resultado de vías neuronales compartidas estimuladas por el reflujo, pero bajo el umbral necesario para provocar síntomas esofágicos. Además, se propone que cuando estructuras como las cuerdas vocales están expuestas al contenido gástrico dado la falta de un mecanismo de defensa robusto, su mucosa sufre lesiones con parámetros de reflujo considerados normales en el esófago. En consecuencia, las pruebas para detectar estos síndromes atípicos no son concluyentes, ya que las pruebas de reflujo esofágico pueden carecer de sensibilidad y los hallazgos endoscópicos coexistentes son infrecuentes. Dadas estas deficiencias, la mayoría de los datos disponibles derivan de ensayos no controlados de respuesta a tratamiento médico o quirúrgico. Los limitados ensayos aleatorizados y controlados de respuesta a inhibidores de la bomba de protones (IBP) que se han realizado en pacientes con asma mal controlada, laringitis “por reflujo” y descarga posterior han sido completamente negativos o sólo débilmente positivos en ciertas poblaciones muy seleccionadas.

Esofagitis

La complicación más frecuente de la ERGE es la esofagitis, una inflamación de la mucosa del esófago distal que provoca erosiones. Ésta se produce entre el 18% y el 25% de los pacientes sintomáticos, pero también puede ser asintomática. La esofagitis se detecta en la endoscopia y se califica según la clasificación de Los Ángeles, que gradúa la extensión del daño mucoso desde grados leves a severos (Grado A al D).

Estenosis

La estenosis péptica puede producirse si la exposición ácida del esófago provoca una cicatrización fibrótica. La incidencia de estenosis péptica es del 7% al 23% en pacientes no tratados con esofagitis erosiva. Los pacientes con estenosis esofágica suelen presentar disfagia. El tratamiento incluye una terapia continua de IBP a largo plazo combinada con dilatación endoscópica.

Esófago de Barrett

La ERGE puede causar esófago de Barrett (metaplasia columnar que sustituye al epitelio escamoso), una lesión precursora del adenocarcinoma esofágico. Un metaanálisis de 42 estudios y 26.521 individuos con ERGE encontró una prevalencia conjunta de esófago de Barrett en el 7,2%, incluyendo un 13,9% con displasia, con más del 80% de los pacientes con displasia de bajo grado. El riesgo absoluto de adenocarcinoma esofágico es bajo en el esófago de Barrett no displásico, pero considerablemente mayor en presencia de displasia. Un metaanálisis de 24 estudios y 2.694 pacientes encontró una tasa de incidencia anual de adenocarcinoma esofágico del 0,54% entre los pacientes con esófago de Barrett con displasia de bajo grado y de 1,73% con displasia de alto grado. Las directrices actuales recomiendan la vigilancia endoscópica de los individuos con esófago de Barrett conocido debido a la detección más temprana del adenocarcinoma esofágico.

Adenocarcinoma esofágico

La incidencia del adenocarcinoma esofágico ha aumentado rápidamente durante las últimas 4 décadas, especialmente en occidente. Sin embargo, aunque el riesgo relativo de adenocarcinoma esofágico está aumentado entre los pacientes con ERGE,

el riesgo absoluto es bajo debido a la baja frecuencia de este tumor en la población. Es motivo de controversia si el tratamiento de la ERGE reduce el riesgo de adenocarcinoma esofágico.

Evaluación y diagnóstico

Una historia clínica detallada es crucial para identificar diagnósticos diferenciales de los pacientes que presentan síntomas similares a los de la ERGE y no siempre están causados por ella (Tabla 1). En pacientes con dolor torácico debe descartarse una patología cardíaca antes de realizar pruebas terapéuticas o profundizar el estudio.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de la ERGE

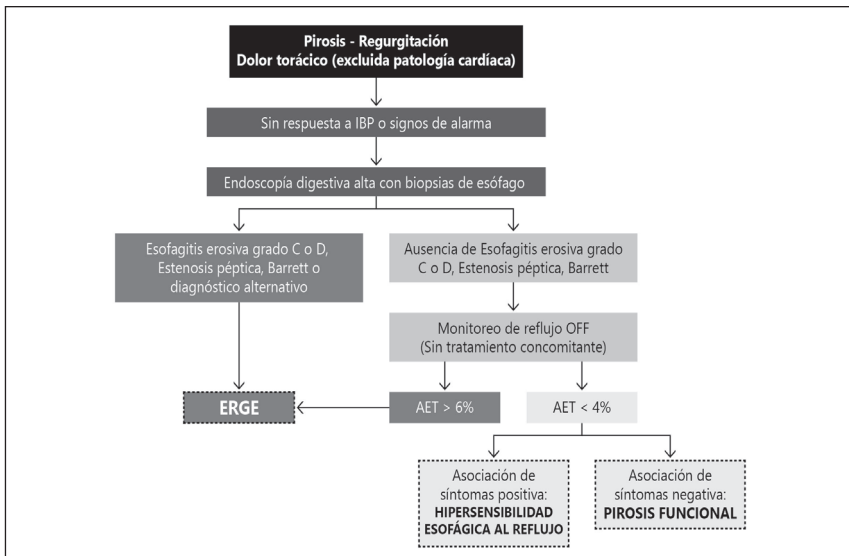
Patología	Presentación clínica	Evaluación	Hallazgos en pruebas fisiológicas
Acalasia y trastornos motores mayores	Disfagia, regurgitación de los alimentos ingeridos, dolor de pecho, pérdida de peso	Historia clínica, manometría de alta resolución, esofagograma temporizado	Trastornos obstructivos y trastornos mayores de la motilidad
Síndrome de rumiación	Regurgitación posprandial del contenido gástrico sin emesis	Historia clínica, manometría de alta resolución con protocolo de comida, pH-impedancia	Aumento simultáneo de la presión en la cavidad intraabdominal y torácica (onda "r")
Trastorno por eructos	Deglución de aire, seguida de eructos	Historia clínica, pH-impedancia	Movimiento aéreo anterógrado seguido de eructos retrógrados de aire
Esofagitis infecciosa	Disfagia, regurgitación de los alimentos ingeridos, dolor de pecho, pérdida de peso	Endoscopia con biopsias	No hay trastorno motor característico
Esofagitis eosinofílica	Distensibilidad anormal de la pared esofágica o presencia de estenosis con la consiguiente disfagia, impactación del bolo y regurgitación	Endoscopia con biopsias protocolizadas	No hay trastorno motor característico
Divertículo esofágico	Regurgitación posprandial de los alimentos ingeridos	Historia clínica, endoscopia, esofagograma	Rasgos espásticos distales a los divertículos, obstrucción del flujo de salida del esófago
Trastornos funcionales esofágicos	Cualquier síntoma esofágico, incluido el ardor de estómago, el dolor torácico o la disfagia	Historia clínica, endoscopia con biopsias, esofagograma, manometría de alta resolución, pH impedancia	Pruebas de función esofágica normales o trastornos motores menores en la manometría

Adaptado de Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov;14(11):665-676 y Gastroenterology Clinics 25.1 (1996):75-102.

En los pacientes con pirosis y/o regurgitación ácida, se puede hacer un diagnóstico presuntivo de ERGE e iniciar una prueba terapéutica con IBP si no hay signos de alarma digestivos. La endoscopia, la manometría esofágica de alta resolución y la monitorización del pH esofágico están indicadas si el paciente no responde al tratamiento empírico con IBP y el diagnóstico de ERGE sigue siendo probable para descartar otras posibles causas de los síntomas.

Un consenso internacional evaluó las pruebas diagnósticas de la ERGE y concluyó que la presencia de esofagitis grado C o D según la clasificación de Los Ángeles, esófago de Barrett o la estenosis péptica en la endoscopia establecen el diagnóstico de ERGE. En pacientes sin estos hallazgos endoscópicos, el diagnóstico certero de ERGE debe realizarse a través del monitoreo de reflujo (mediante pHmetría o pH-impedanciometría) sin uso concomitante de IBP (estudio sin tratamiento), donde un tiempo de exposición al ácido superior al 6% es diagnóstico de ERGE; mientras que un tiempo de exposición al ácido inferior al 4% o menos de 40 episodios de reflujo observados durante la monitorización del pH de 24 h sugieren que no existe ERGE y que deben considerarse otros diagnósticos diferenciales.

Es relevante reforzar este punto para evitar pérdida de tiempo, recursos y dilatar la oferta de un tratamiento eficaz al insistir con estrategias no basadas en la evidencia como aumento excesivo de dosis de IBP o endoscopias repetidas, lo que puede evitarse solicitando oportunamente un monitoreo de reflujo sin IBP y eventualmente manometría esofágica de alta resolución (Algoritmo 1).



Algoritmo 1. Acercamiento diagnóstico en la ERGE. Adaptado a partir de J Neurogastroenterol Motil. 2017 Oct 30;23(4):495-503, Neurogastroenterol Motil. 2017 Oct;29(10):1-15 y Gut. 2018 Jul;67(7):1351-1362. IBP: Inhibidores de la bomba de protones. ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. AET: Tiempo de exposición ácida total.

Tratamiento

Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida pueden reducir los síntomas de la ERGE, principalmente la pérdida de peso en los pacientes obesos y el abandono del tabaco en los fumadores. En caso de ERGE nocturna, sobre todo de regurgitación, se recomienda elevar la cabecera de la cama y evitar las comidas tardías. Se recomienda excluir los alimentos que exacerban los síntomas de la ERGE (ej.: café, alcohol, menta, cítricos, picantes, gaseosas y chocolate).

Terapia farmacológica

El uso de IBP es el tratamiento farmacológico más eficaz para aliviar los síntomas y lograr curación de la esofagitis erosiva. Los IBP son uno de los medicamentos más recetados, y se calcula que los utilizan entre el 7% y el 9% de los adultos de todo el mundo y más del 20% de los mayores de 65 años. Las guías clínicas actuales apoyan un período de tratamiento inicial de prueba con un IBP una vez al día en dosis estándar durante 4 semanas en pacientes con síntomas típicos de ERGE y un período de tratamiento de 8 semanas para la curación de la esofagitis erosiva verificada por endoscopia. Si este tratamiento tiene éxito, el paciente debe recibir un IBP en la menor dosis efectiva de mantenimiento, cuando se opta por el manejo médico. Los pacientes con síntomas típicos de ERGE a menudo pueden empezar a recibir un tratamiento con IBP a demanda o intermitente, mientras que aquellos con esofagitis o esófago de Barrett conocidos deben continuar con un IBP una vez al día, incluso en ausencia de síntomas debido al riesgo de recurrencia de la esofagitis o de progresión histológica, respectivamente. La Asociación Americana de Gastroenterología recomienda que los pacientes con ERGE no complicada reciban un IBP durante 4 a 8 semanas y, a partir de entonces, se intente suspender o reducir la dosis; si esto no es posible debido a la refractariedad o recurrencia de los síntomas, se recomienda realizar una monitorización de reflujo sin IBP. Según los resultados, se puede confirmar la ERGE o revelar otros diagnósticos, como la pirosis funcional o la hipersensibilidad esofágica al reflujo. Estos trastornos se diagnostican cuando un paciente tiene síntomas similares a los de la ERGE, pero las evaluaciones objetivas de ésta no establecen la presencia de una exposición ácida anormal del esófago. La manometría de alta resolución evalúa la función motora esofágica y se utiliza en pacientes con síntomas persistentes a pesar de un tratamiento adecuado o para la planificación quirúrgica preoperatoria.

Investigaciones recientes sugieren que el tratamiento a largo plazo con IBP podría estar asociado con eventos adversos o complicaciones, incluyendo enfermedades renales, ciertas infecciones y osteoporosis. La mayoría de las pruebas relativas a los IBP y los acontecimientos adversos se basan en estudios observacionales en los que no se puede excluir factores confundentes. Un estudio que incluyó a 17.598 pacientes no mostró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de acontecimientos adversos, pero el seguimiento fue corto y la potencia estadística baja. En resumen, las consecuencias a largo plazo del tratamiento con IBP siguen siendo inciertas.

Una alternativa a los IBP como terapia de mantenimiento para la ERGE son los antagonistas de los receptores de la histamina 2, la medicación para la ERGE de

elección antes de la introducción de los IBP. Otra opción de tratamiento médico son los antiácidos (p. ej.: hidróxido de magnesio), que neutralizan el ácido del estómago. Debido a su eficacia limitada en comparación con los IBP y los antagonistas de los receptores de la histamina 2, no se incluyen en las directrices clínicas actuales, pero pueden utilizarse si los pacientes experimentan un buen alivio de los síntomas. Estudios recientes también han investigado el alginato como opción de tratamiento para la ERGE. Un metaanálisis de 14 estudios mostró que el alginato alivia los síntomas de la ERGE mejor que los antiácidos o el placebo (OR 4,42) y tiene aproximadamente el mismo efecto que los IBP o los antagonistas de los receptores de la histamina 2 (OR 0,58). No se recomienda el uso rutinario de procinéticos en el manejo estándar de la ERGE.

Cirugía

El procedimiento quirúrgico más habitual para la ERGE es la funduplicatura laparoscópica, que mejora la capacidad de la unión esofagogástrica para evitar el reflujo hacia el esófago. La cirugía puede considerarse en pacientes seleccionados con bajo riesgo quirúrgico y con una ERGE confirmada objetivamente mediante determinantes endoscópicos o un monitoreo de reflujo categórico. La evaluación preoperatoria debe incluir una endoscopia con biopsias de esófago para descartar otras patologías de la mucosa, una manometría esofágica de alta resolución para excluir trastornos de la motilidad como la acalasia y una monitorización de reflujo para confirmar que los síntomas son realmente causados por el reflujo patológico. El riesgo de mortalidad a corto plazo tras la funduplicatura laparoscópica es bajo (0,1%-0,2%), pero pueden producirse complicaciones. En un estudio poblacional de 2.655 pacientes operados, el 4,1% tuvo una complicación a los 30 días siguientes a la intervención, principalmente infección (1,1%), hemorragia (0,9%) y perforación esofágica iatrogénica (0,9%), y la tasa de recurrencia de la ERGE fue del 17,7%. En un estudio danés de 2.465 pacientes con un seguimiento de hasta 9 años, el 4,6% requirió una reintervención después de la funduplicatura primaria, y un estudio de Estados Unidos de 13.050 pacientes encontró una tasa de reintervención del 6,9% en los 10 años siguientes a la funduplicatura primaria. En un ensayo con 372 pacientes asignados al azar a cirugía antirreflujo laparoscópica o a esomeprazol que fueron seguidos durante 5 años, se encontraron tasas similares de remisión de la ERGE tras la cirugía y la medicación. El grupo operado tuvo más disfagia (11% frente a 5%), hinchazón (40% frente a 28%) y flatulencia (57% frente a 40%). Un estudio de 456 pacientes encontró un efecto similar de la funduplicatura parcial y total para controlar la ERGE 3 años después de la cirugía. La funduplicatura parcial dio lugar a menos disfagia 2 años después de la cirugía.

Tratamientos emergentes

Se han propuesto nuevas técnicas en el tratamiento de la ERGE como alternativas al tratamiento a largo plazo y con altas dosis de IBP o a la funduplicatura: técnicas endoscópicas ablativas como Stretta, funduplicatura transoral sin incisión o anillo magnético LINX[®]. Estas técnicas pretenden ser menos invasivas y reducir los problemas posoperatorios relacionados con la funduplicatura. La seguridad y la eficacia a largo

plazo de estas aún no están definitivamente establecidas, y estos procedimientos no se recomiendan globalmente de manera estándar.

Síndromes atípicos

La información disponible no está exenta de incertidumbre en cuanto al diagnóstico, la causalidad y la eficacia del tratamiento en este escenario, sin embargo, surgen ciertos principios generales. En primer lugar, aunque puede causar síndromes atípicos, es infrecuente que el reflujo sea la causa dominante en pacientes que no experimentan también síntomas esofágicos típicos. Por ejemplo, en un ensayo controlado aleatorio de esomeprazol para la laringitis posterior que excluyó a propósito a los pacientes con acidez frecuente, la respuesta al tratamiento con placebo superó numéricamente la respuesta al tratamiento con esomeprazol. Sin duda, el reflujo puede ser un factor etiológico importante en la laringitis, pero existen múltiples cofactores potenciales, como el uso intensivo de la voz, la hipersensibilidad visceral, los irritantes ambientales, la descarga posterior, etc. En consecuencia, si no responden a los IBP, el tratamiento eficaz suele implicar un enfoque multidisciplinario dirigido a identificar los cofactores causales y los tratamientos complementarios, y estos síndromes no deberían obligar a remitir a un gastroenterólogo. Un segundo punto es que las pruebas de monitoreo de reflujo son más útiles cuando son negativas, excluyendo el reflujo como causa, que cuando son equívocas o positivas, dejando la puerta abierta a una causa de reflujo (pero sin probarla). Una tercera observación es que, aunque la funduplicatura elimina eficazmente el reflujo, no existen datos de alta calidad que respalden su eficacia en los síndromes atípicos que no responden al tratamiento con IBP de alta dosis. Volviendo al ejemplo de la laringitis por reflujo, en un ensayo controlado de pacientes que no responden a los IBP, no se observó ninguna mejora de los síntomas laríngeos en el subgrupo tratado, posteriormente, con funduplicatura quirúrgica. En resumen, los síntomas extraesofágicos constituyen un enigma, con un manejo guiado por la opinión de los expertos, con expertos de diversas disciplinas que discrepan entre sí. Desde el punto de vista de la gastroenterología, el Comité de Actualización de la Práctica Clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología respalda una prueba terapéutica de supresión ácida agresiva durante 6-8 semanas, centrándose en la respuesta de los síntomas extraesofágicos y utilizando las pruebas de reflujo principalmente para excluir, más que para probar, una causa de reflujo. En el mismo documento, desaconsejan el uso de pruebas no validadas para implicar a la ERGE y el tratamiento quirúrgico de los síndromes atípicos que no responden a terapia con IBP.

Referencias

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-20; quiz 1943.
2. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67:430-440.

3. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA*. 2020;324:2536-2547.
4. Zachariah RA, Goo T, Lee RH. Mechanism and Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30:209-226.
5. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:767-776.
6. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67:1351-1362.
7. Yadlapati R, Pandolfino JE. Personalized Approach in the Work-up and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30:227-238.
8. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ*. 2020;371:m3786.
9. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308-28; quiz 329.
10. Bakhos CT, Abbas AE, Petrov RV. Tailoring Endoscopic and Surgical Treatments for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:467-480.

TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO

Dra. Claudia Defilippi G.

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 que comprometen a 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.

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

Clasificación

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

Junto con el desarrollo de la MAR se ha creado la Clasificación de Chicago (HRM *Working Group*) estando vigente desde enero de 2021 su versión 4.0.

Actualmente los TME se clasifican en dos grupos:

1. Trastornos del flujo de salida de la unión esófago-gástrica.
 - Acalasia: tipo I, II y III.
 - Obstrucción al flujo de salida de la unión esófago-gástrica.
2. Trastornos de la peristalsis:
 - Contractibilidad ausente.
 - Espasmo esofágico distal.

- Esófago hipercontráctil.
- Motilidad esofágica inefectiva.

Acalasia

El término acalasia significa “falla en la relajación” y describe la característica predominante de esta patología, una inadecuada relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) en el contexto de una peristalsis ausente. Es una patología infrecuente, que afecta a ambos sexos, con una incidencia entre 0,03 a 1/100.000 hab. por año y una prevalencia entre 1,8 a 12,6 por 100.000 hab. por año, según cifras internacionales.

Fisiopatología

La acalasia está asociada con una pérdida selectiva de las neuronas inhibitorias del plexo mioentérico del esófago distal y del esfínter esofágico inferior, generándose un desbalance entre la actividad excitatoria e inhibitoria del esófago. Las neuronas excitatorias liberan acetilcolina mientras que las neuronas inhibitorias liberan péptido vasoactivo intestinal y óxido nítrico. La disminución localizada de estos últimos neurotransmisores, con una actividad excitatoria intacta, genera la falla de la relajación del esfínter y la disrupción de la peristalsis esofágica. La causa para esta alteración se desconoce, pero se piensa que puede deberse a un proceso autoinmune gatillado por una infección viral indolente (herpes, sarampión) en conjunto con un huésped genéticamente susceptible. Se genera una reacción inflamatoria (plexitis) asociada a un infiltrado por linfocitos T lo que lleva a una lenta destrucción o disfunción de las neuronas inhibitorias posganglionares en el esófago distal.

La acalasia también puede manifestarse por la destrucción del plexo mioentérico en la enfermedad de Chagas, causa frecuente en ciertas regiones de Sudamérica pero no en nuestro país, o ser secundaria a la infiltración de la unión esofagogástrica por lesiones tumorales (ej.: adenocarcinoma gástrico), denominado “pseudoacalasia”.

Manifestaciones clínicas

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

Diagnóstico

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

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

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

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

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

Crterios diagnósticos

<p>Falla en la relajación del EEI: Mediana de IRP > 15 mmHg (<i>integrated relaxation pressure</i>)*</p> <p>Aperistalsis esofágica: 100% de ondas fallidas (DCI < 100 mmHg•s•cm)**</p> <p>*IRP: valor promedio de los 4 segundos de máxima relajación del EEI luego de una deglución, sean contiguos o no contiguos. Valor normal < 15 mmHg en supino.</p> <p>**DCI: distal contractile integral, medida del vigor de la contracción del esófago distal, donde se considera amplitud, duración y largo (mmHg•s•cm).</p> <p>Normal: 450-8.000 mmHg•s•cm Hipotensiva: 100-450 mmHg•s•cm Fallida: < 100 mmHg•s•cm Hipertensiva: > 8.000 mmHg•s•cm</p>	<p>Según el patrón contráctil del esófago:</p> <p>Tipo I: Ausencia de peristalsis sin presurización esofágica.</p> <p>Tipo II: Ausencia de peristalsis y al menos 20% de las degluciones con panpresurización esofágica.</p> <p>Tipo III: Contracción espástica en ≥ 20% de las degluciones sin evidencia de peristalsis.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

El subtipo más frecuente es el tipo II (50%-70% de los casos), luego el subtipo I (20%-40%) que se asocia a un esófago más dilatado y, el menos frecuente, es el subtipo III (5%) que se caracteriza por contracciones espásticas anormales que obliteran el lumen. El dolor torácico es un síntoma predominante en este subgrupo. Diversos trabajos han demostrado diferentes tasas de éxito a tratamiento, dependiendo del subtipo de acalasia. En general, el tipo II responde mejor a tratamiento, mientras que el subtipo III tiende a tener menores tasas de éxito con tratamientos confinados al esfínter o a miotomías cortas.

Tratamiento

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

1. Dilatación neumática

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

2. Cirugía

Miotomía de Heller laparoscópica. Miotomía anterior de ambas capas musculares del EEI, que se extiende 2 a 3 cm hacia el estómago proximal. Para reducir el reflujo posoperatorio frecuentemente se le asocia a una funduplicatura parcial (anterior de Dor o posterior de Toupet). Es efectiva en un 88% a un 95% de los casos. Pacientes jóvenes, especialmente hombres y con presiones elevadas del EEI se benefician preferentemente de esta terapia.

3. Toxina botulínica

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

4. POEM (Per-oral endoscopic myotomy)

Es una nueva técnica endoscópica para el tratamiento de la acalasia. El procedimiento involucra una disección submucosa del esófago, con la creación de un túnel submucoso hasta llegar a la región cardial, donde se realiza una miotomía selectiva de la capa muscular de al menos 6 cm en el esófago y 2 cm distal a la unión escamocolumnar. Sus resultados parecen ser similares a los de la miotomía de Heller laparoscópica. Estudios recientes sugieren ventajas en la acalasia tipo III, con tasas de éxito sobre el 90%, probablemente debido a una miotomía más larga. Requiere de una curva de aprendizaje y de endoscopistas expertos. Es una técnica en general segura, con tasas de perforación y sangrado mayor de aproximadamente 0,2% en series internacionales. En estos momentos se recomienda como la terapia de elección para acalasia tipo III, aunque puede ser utilizada en otros subtipos también, con buenos resultados.

Obstrucción al flujo de salida de la unión esófago-gástrica

Trastorno motor caracterizado por la presencia de relajación incompleta de la unión esófago-gástrica (IRP anormal), en el contexto de una peristalsis completa o parcialmente conservada, que no cumple criterios de acalasia. Los criterios de Chicago 4.0 plantean que debe existir una relajación anormal de la unión esófago-gástrica, tanto en posición de pie como en posición sentada, más del 20% de las degluciones deben presentar una presión intrabolo elevada, y deben existir test complementarios que avalen la presencia de obstrucción.

Este cuadro engloba a un grupo heterogéneo de pacientes, algunos de los cuales tienen un fenotipo incompleto de acalasia o una acalasia inicial y otros, probablemente, tienen causas benignas, por ejemplo, causas mecánicas (funduplicatura previa, hernia hiatal, esofagitis eosinofílica), uso de opioides o artefactos.

Sus síntomas principales son disfagia, síntomas de reflujo y dolor torácico no cardíaco.

Actualmente se recomienda que, para confirmar su diagnóstico, fuera de la manometría y de síntomas clínicos relevantes, debe existir un test diagnóstico complementario que demuestre obstrucción como, por ejemplo, esofagograma baritado temporizado o FLIP (*functional lumen imaging probe*). Su tratamiento es variable, dependiendo de la causa subyacente. Este está dirigido a mejorar la relajación de la unión esófago-gástrica y permitir un mejor paso del bolo alimentario. Se han utilizado dilataciones con balón, inyección de toxina botulínica y POEM.

Espasmo esofágico distal

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

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

Criterios diagnósticos

Relajación normal de la unión esófago-gástrica (mediana de IRP < 15 mmHg)	20% o más de contracciones prematuras (latencia distal < 4,5 seg) en el contexto de un vigor contráctil normal (DCI > 450 mmHg•s•cm)
---------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Tratamiento

Su manejo es controversial. El tratamiento farmacológico parece tener una eficacia limitada y los estudios existentes no son de tipo controlado. Se han utilizado bloqueadores de los canales de calcio, nitratos e inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (sildenafil) con resultados variables. También se han utilizado antidepresivos (tra-

zodona) para el manejo del dolor. Dado que muchas veces existe una superposición con reflujo gastroesofágico, éste debe ser tratado agresivamente cuando coexiste con esta patología.

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

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

Esófago hipercontráctil

Anormalidad manométrica caracterizada por una intensa hipercontractibilidad esofágica, que sintomáticamente se caracteriza por la presencia de dolor torácico recurrente y/o disfagia.

Desde el punto de vista manométrico según la Clasificación de Chicago v4.0 se le define como la presencia de al menos dos degluciones con un vigor contráctil muy elevado, mayor a 8.000 mmHg•s•cm, en posición supina, no asociado a obstrucción mecánica. Representa el 3% del total de manometrías esofágicas y es más frecuente en mujeres.

Su fisiopatología no está completamente comprendida, aunque parece existir una excesiva estimulación colinérgica.

No existe una terapia estándar, se puede utilizar tratamiento farmacológico (bloqueadores de los canales de calcio, nitratos, etc.) o un enfrentamiento de tipo endoscópico con uso de toxina botulínica, dilatación neumática o POEM.

Peristalsis ausente

Trastorno motor hipocontráctil caracterizado por la presencia de una relajación de la unión esofago-gástrica normal, tanto en posición supina como vertical, asociada a la presencia de un 100% de degluciones fallidas (DCI < 100 mmHg•s•cm). Este patrón de motilidad habitualmente se encuentra asociado a pobre aclaramiento del bolo esofágico.

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

Sus síntomas clásicos son la presencia de 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 la alta concomitancia de reflujo gastroesofágico se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones. Se ha evaluado el uso de diferentes proquinéticos (domperidona, eritromicina, cisaprida), su utilidad con respecto de mejorar la peristalsis esofágica y el aclaramiento esofágico no está bien establecida.

Motilidad esofágica inefectiva

Trastorno motor hipocontráctil definido por la presencia de un 70% de ondas inefectivas ($DCI < 450 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$) o al menos un 50% de ondas fallidas, en el contexto de una relajación normal de la unión esófago-gástrica, según la Clasificación de Chicago v4.0.

La motilidad esofágica inefectiva es el trastorno motor más frecuente en pacientes con RGE. En general no se requiere de intervenciones terapéuticas agresivas focalizadas en la anomalía motora.

Referencias

1. Yadlapati R, Kahrilas P, Fox M, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33(1): e14058.
2. Vaezi M, Pandolfino J, Yadlapati R, Greer K, Kavitt R. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1393-1411.
3. Andolfi C, Fisichella PM. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *BJS* 2019;106(4):332-341.
4. Zikos T, Triadafilopoulos G, Clarke J. Esophagogastric Junction Outflow Obstruction: Current Approach to Diagnosis and Management. *Current Gastroenterology Reports* 2020; 22(2):9 doi:10.1007.
5. Roman S, Kahrilas P. Distal Esophageal Spasm. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:328-333.
6. Roman S, Kahrilas P. Management of Spastic Disorders of the Esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42(1):27-43.
7. Clement M, Zhu W, Neshkova E, Bouin M. Jackhammer Esophagus: From Manometric Diagnosis to Clinical Presentation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019;3:5036160.
8. Abdel Jalil A, Castell D. Ineffective Esophageal Motility (IEM): the Old-New Frontier in Esophagology. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18(1) doi: 10.1007/s11894-015-0472-y.

CÁNCER DE ESÓFAGO

Dr. Cristian Montenegro U.

Epidemiología

El cáncer de esófago (CE) es poco frecuente en nuestro país, ubicándose en el lugar 21 de la lista de cánceres, con un total de 712 casos diagnosticados el año 2020. Sin embargo, la alta letalidad de este cáncer (95% sin tratamiento y 60%-85% posesofagectomía, a 5 años), su incidencia creciente a nivel mundial (a expensas del adenocarcinoma) y la posibilidad de identificar factores de riesgo, como la detección y seguimiento del esófago de Barrett en población tabáquica, alcohólica, obesa y con historia de reflujo gastroesofágico (ERGE) justifican el interés en conocer la historia natural y estrategias destinadas a enfrentar esta enfermedad.

Existen 2 tipos de CE, que difieren marcadamente en su etiopatogenia, epidemiología características anatomopatológicas y respuesta a algunas terapias, aunque comparten el mal pronóstico cuando son detectados tardíamente.

El CE de tipo epidermoide (CEE) se origina en el epitelio escamoso del esófago, afecta más frecuentemente el esófago proximal y medio, ha sido históricamente el más frecuente y aún predomina en Asia, Europa del sur y la mayor parte del mundo en vías de desarrollo. En Norteamérica y Europa occidental el CE más frecuente es el adenocarcinoma (ACE), que afecta casi exclusivamente el esófago distal y reconoce como lesión precursora el esófago de Barrett (EB). En EE. UU. la incidencia y mortalidad del ACE muestra un crecimiento explosivo en los últimos 20 años, que contrasta con la tendencia de otros cánceres digestivos, como estómago o colorrectal. En nuestro país las estadísticas son poco claras, pero parece existir un aumento del ACE por sobre el CEE en los últimos años.

Factores de riesgo

La edad mayor de 50 años, el sexo masculino, la obesidad, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el tabaquismo y la raza blanca, son factores asociados a un mayor riesgo de EB y ACE. Un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 se asocia a un mayor riesgo de ACE tanto en hombres (OR = 2,2) como mujeres (OR = 1,9), que se incrementa a medida que aumenta el IMC.

Un nivel socioeconómico bajo, el tabaquismo y la ingesta excesiva de alcohol son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de CEE. Un índice tabáquico IPA (índice de paquetes por año) > 30 paquetes año, se asocia a un OR 4,1, mientras una ingesta de alcohol promedio mayor a 170 g por semana también se asocia a un riesgo significativamente aumentado. Otros factores de riesgo, menos relevantes por su baja frecuencia, son la acalasia, la lesión esofágica por cáusticos, el síndrome de Plummer Vinson, la tilosis (patología dermatológica hereditaria, asociada a papilomas esofágicos y alto riesgo de carcinoma escamoso) y el consumo de nitrosaminas.

Respecto a la alimentación, la ingesta de ácidos grasos omega-3, grasas poliinsaturadas, fibra, vitamina C, betacaroteno y vitamina E podrían tener un efecto protector, ya que se han asociado a un menor riesgo de EB.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con CE debutan con disfagia progresiva y pérdida de peso. Síntomas menos frecuentes incluyen dolor torácico por invasión mediastínica, odinofagia por esofagitis proximal a la obstrucción o disfonía por compromiso del nervio laríngeo. Otras manifestaciones posibles incluyen singulto o regurgitación, tos persistente, vómitos a repetición, hematemesis o hemoptisis, anemia o linfadenopatía mediastínica. Todos sugieren una enfermedad avanzada y respaldan la indicación inmediata de una endoscopia digestiva alta.

Esófago de Barrett

El reemplazo de la mucosa escamosa del esófago distal por mucosa columnar especializada, denominada clásicamente EB, es una consecuencia infrecuente de la ERGE (3%-10% de los pacientes), pero es la principal lesión precursora de ACE. El EB sólo es detectable mediante endoscopia digestiva alta (con biopsias) y se sugiere utilizar la clasificación de Praga para definir su extensión (Figura 1). El tamizaje endoscópico de EB está indicado en pacientes con ERGE y al menos 2 factores de riesgo adicionales (síntomas por más de 5 años, sexo masculino, edad > 50 años, obesidad o antecedentes familiares de ACE). La presencia de EB determina un incremento de 30-40 veces en el riesgo relativo de desarrollar un ACE, aunque el riesgo absoluto continúa siendo muy bajo (0,3% por año o menos). Esto justifica el seguimiento endoscópico del EB, para detectar precozmente displasia avanzada o ACE, aunque la eficacia de esta conducta es discutible y no ha logrado modificar el pronóstico global, probablemente porque la detección de EB es muy baja (solo 5% de los pacientes diagnosticados de ACE tiene previamente el diagnóstico de EB). El uso de endoscopia con imagen realzada (Image Enhanced Endoscopy), específicamente magnificación e imagen de banda estrecha (NBI), permite mejorar la tasa de detección y disminuir el número de biopsias necesarias para detectar displasia, pero el diagnóstico final es histológico y se recomienda aplicar el protocolo de Seattle en todos los casos (biopsias sistemáticas en los 4 cuadrantes del esófago, cada 1-2 cm, a lo largo de toda la extensión del EB), especialmente si solo se dispone de endoscopia estándar (luz blanca, no magnificada).

Todas las lesiones focales detectadas deben biopsiarse en forma separada y, si se confirma displasia de cualquier grado, extirpadas en bloque mediante técnicas de resección endoscópica para realizar una estadificación histopatológica adecuada. Los mejores resultados se obtienen en centros con experiencia y equipos multidisciplinarios.

Los intervalos de vigilancia recomendados para EB sin displasia dependen de la longitud del segmento de esófago metaplásico: si es menor de 1 cm no requiere

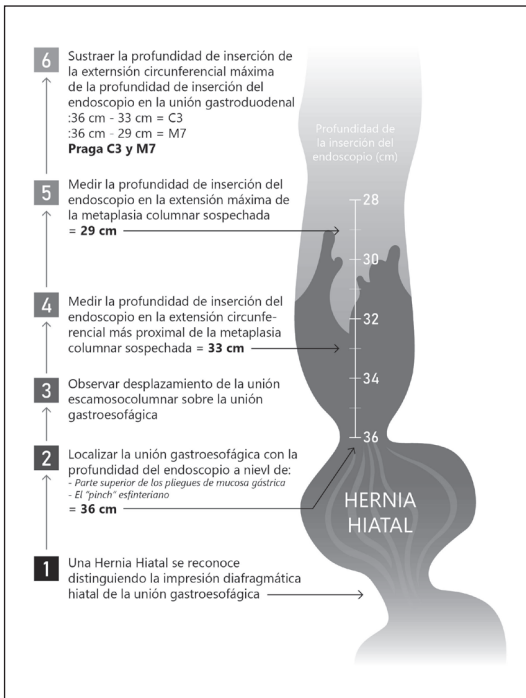


Figura 1. Clasificación de Praga (adaptado de Sharma P, et al.⁶).

vigilancia, si es menor de 3 cm, cada 5 años y si es menor de 10 cm cada 3 años. En los casos de EB mayor de 10 cm la recomendación es derivar a un centro de referencia.

La sospecha de displasia (incluido “indefinido para displasia”) o displasia de bajo grado en una biopsia debiera ser confirmada por un segundo patólogo, idealmente con experiencia específica en el tema. Estos pacientes deben tratarse con optimización de la medicación antirreflujo y nueva biopsia a los 6 meses. Si no hay displasia en las biopsias posteriores, se retoma el seguimiento de EB no displásico. Si la displasia persiste, se recomienda derivar a centros con experiencia.

La detección de displasia de alto grado justifica derivación a centros con experiencia, para confirmarla, descartar lesiones focales y planear la ablación endoscópica de todo el segmento metaplásico.

Diagnóstico

Desafortunadamente en nuestro país solo el 16% de los cánceres de esófago se pesquisan en estadios precoces. En EE.UU. solo uno de cada cuatro ACE es susceptible de terapia endoscópica.

El método diagnóstico de elección es la endoscopia alta, que permite identificar la lesión, definir su tamaño, extensión y morfología, y obtener biopsias para la confirmación histológica. Se recomienda obtener al menos 7 muestras.

Enfrentamiento. Estadíaje TNM

La etapificación mediante el sistema TNM considera el grado de invasión local (T), el número y ubicación de ganglios linfáticos regionales afectados (N) y cualquier metástasis (M). Los sitios más comunes de metástasis dependen de la histología del tumor. El CEE se disemina dentro del tórax, mientras que el ACE tiende a diseminarse dentro del abdomen, particularmente al hígado y el peritoneo, además del esqueleto tóraco abdominal y las glándulas suprarrenales.

La Figura 2 muestra los principios de la estadificación T para tumores del esófago. Los tumores limitados a la mucosa (T0, T1a) no tienen riesgo de metástasis linfáticas. El compromiso submucoso (T1 b y superior) aumenta significativamente este riesgo, lo que impacta significativamente el pronóstico. La endoscopia permite sugerir la presencia de invasión submucosa en la mayoría de los casos.

Cuando se sospecha un tumor invasivo, la estadificación se realiza con una combinación de estudios. El proceso generalmente comienza con una tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis con contraste intravenoso para evaluar la presencia de linfadenopatías o metástasis distales evidentes.

La TC asociada a tomografía de emisión de positrones (PET/TC), aumenta ligeramente la detección de metástasis a distancia respecto a TC o PET sola, sin embargo, su costo elevado y baja disponibilidad limitan su utilización.

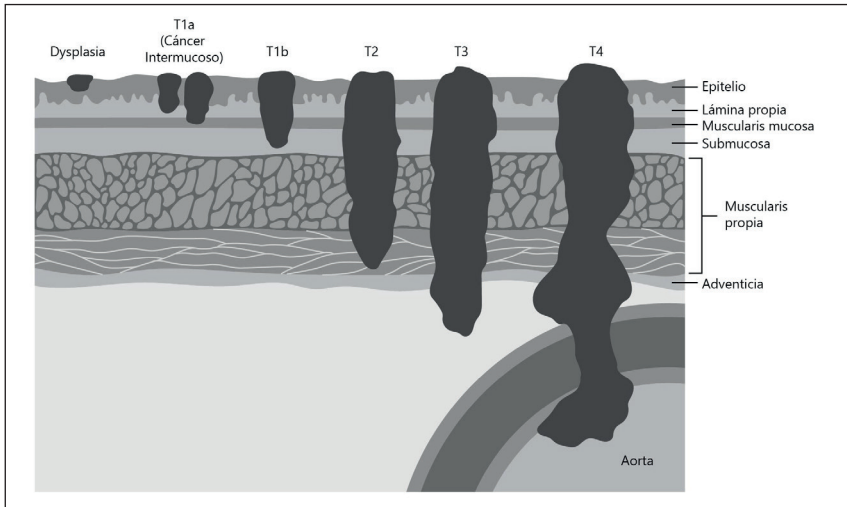


Figura 2. Tumor staging of esophageal cancer (from Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, diagnosis and management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 2015;149(2):307; with permission)

Cuando no se identifican metástasis a distancia, se justifica la estadificación locorregional.

La ultrasonografía endoscópica (USE) permite una mejor evaluación de la invasión tumoral (T) y la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) en comparación con TC, PET o combinación de ambos y permite realizar una aspiración con aguja fina de cualquier ganglio linfático sospechoso durante el procedimiento. La USE es el estudio más preciso para establecer el estadio T de una lesión, aunque en lesiones incipientes (T1a) puede sobreestimar su profundidad.

Tratamiento

Al igual que con otras neoplasias malignas, el tratamiento del CE depende del estadio. Sin embargo, en la decisión de la terapia también influyen factores como la edad, el estado funcional del paciente, la presencia de metástasis hepáticas o peritoneales y los exámenes de laboratorio.

Terapia endoscópica

Indicada en tumores intramucosos (T0-T1a).

La resección endoscópica a través de mucosectomía (EMR) o disección endoscópica submucosa (ESD), es diagnóstica y curativa. La EMR es una buena opción en lesiones menores de 2 cm, posibles de reseca en bloque. La técnica incluye el uso de un *cap* (capuchón), con o sin ligadura con banda elástica. La ESD está indicada en lesiones mayores de 2 cm ya que permite una resección en bloque de lesiones de cualquier tamaño. Esto permite la correcta etapificación por el patólogo y disminuye el riesgo de resección incompleta. La EMR está mucho más disponible, ya que la ESD requiere una formación y experiencia mayor, siendo difícil alcanzar un número de casos suficientes para adquirir y mantener la experiencia necesaria, transformándose en un procedimiento exclusivo de centros de referencia.

En un estudio reciente, con 1.000 pacientes con ACE incipiente (limitado a la mucosa), tratados con EMR, Pech y cols. demostraron una tasa de remisión completa del 93,8% a 5 años, con una muy baja tasa de complicaciones, lo que sugiere que la EMR es una terapia eficaz y duradera.

La invasión submucosa (T1b) es generalmente una indicación de resección quirúrgica, debido al riesgo de metástasis linfáticas. Excepcionalmente, en pacientes con alto riesgo quirúrgico, puede bastar la resección endoscópica, siempre que la resección endoscópica sea completa (en bloque), el tumor sea bien diferenciado, no exista compromiso linfovascular y la invasión submucosa tenga una profundidad menor a 500 μm .

Luego de la resección endoscópica de un ACE incipiente se debe erradicar el epitelio metaplásico restante. El método más comúnmente utilizado es la ablación por radiofrecuencia (ARF) que permite la erradicación completa de la metaplasia intestinal en el 80%-90% de los pacientes con EB. Sin embargo, la vigilancia posterior a la ablación es fundamental porque hasta el 20% de los pacientes experimentan una recurrencia del EB. También se han utilizado con este fin la EMR, la ESD, la crioterapia y la terapia fotodinámica.

Terapia quirúrgica

Indicada en tumores en estadio temprano (T0-T1b, Sm1).

Existe controversia respecto al abordaje quirúrgico *versus* el endoscópico en estas lesiones. En favor de la cirugía, la esofagectomía es una terapia definitiva, sin necesidad de seguimiento endoscópico y bajo riesgo de recurrencia, pero asociada a complicaciones en hasta un 32% de los pacientes operados. Por otro lado, la terapia endoscópica presenta tasas de recurrencia de hasta un 6,6%, pero con un muy bajo riesgo de complicaciones.

Terapia neoadyuvante

Indicada en tumores avanzados (T2 y más allá) y/o con afectación ganglionar.

La quimioterapia neoadyuvante (platino) e incluso con mejores resultados, la quimiorradioterapia neoadyuvante, son superiores a la cirugía primaria en el *outcome* de sobrevida.

Tratamiento paliativo

En un cáncer con tan mal pronóstico, las medidas paliativas permiten mejorar la calidad de vida. Las prótesis esofágicas permiten aliviar la disfagia y facilitan la alimentación, manteniendo la vía oral por más tiempo. La gastrostomía endoscópica o por radiología intervencional, en los casos de tumores obstructivos que no permiten el paso del endoscopio, son también alternativas de alimentación enteral que deben considerarse.

La radioterapia en tumores obstructivos es una alternativa de reducción del tamaño tumoral y recuperar el paso a través de esófago.

Pronóstico

Las lesiones incipientes o tempranas deben ser tratadas con un objetivo curativo. Ante la presencia de metástasis a distancia el enfoque terapéutico es más bien paliativo, ya que en estos casos la mediana de supervivencia es de solo 9 a 10 meses, incluso con quimioterapia.

Referencias

1. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cáncer: Risk factors, genetic asociación and treatment. *Asian J Surg* 2018;41:210-215.
2. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017;49(2):191-198.
3. Kastelein F, van Olphen SH, Steyerberg EW, Spaander MC, Bruno MJ; ProBar-Study Group. Impact of surveillance for Barrett's oesophagus on tumour stage and survival of patients with neoplastic progression. *Gut* 2016;65:548-554.
4. Pohl H, Pech O, Arash H, et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: impli-

- cations from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2016;65:196-201.
5. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, Bergman JJGHM. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review. *Gastroenterology* 2020;158(3):760-769.
 6. Sharma P, Bergman JJ, Goda K, et al. Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology* 2016;150:591-598.

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Dres. Verónica Silva F. y Antonio Rollan R.

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria gram negativa que ha convivido con la humanidad desde hace miles de años. Estudios de migración sugieren que se diseminó desde África, con los humanos, hace 58.000 años. Desde su descubrimiento oficial en 1983 por Warren y Marshall, se ha demostrado su rol etiopatogénico en la gastritis, la úlcera péptica gastroduodenal (UGD) y el cáncer gástrico (CG). Coloniza la superficie apical del epitelio gástrico, desencadenando una respuesta inflamatoria local (gastritis) y una respuesta inmune sistémica (mediada por anticuerpos) fácilmente evidenciable. Sin embargo, esta respuesta inmune no es capaz de eliminar la bacteria que, en la mayoría de los casos, persiste durante toda la vida del individuo de no mediar tratamiento.

Epidemiología

H. pylori es la infección bacteriana crónica más común en los seres humanos y se encuentra en todo el mundo y en todas las edades. Afecta aproximadamente al 50% de la población mundial, con frecuencias de 70%-90% en países en vías de desarrollo y 10%-30% en países industrializados. Esta diferencia está determinada por la incidencia de la infección en la infancia, que depende del nivel de saneamiento ambiental, hacinamiento y nivel socioeconómico de la población. En Chile, su prevalencia es superior al 70%, sin variaciones regionales relevantes. Probablemente en los últimos años ha ocurrido una disminución en la prevalencia global, pero aún no contamos con buena evidencia al respecto. La transmisión de *H. pylori* ocurre principalmente de persona a persona, por vía fecal-oral, oro-oral o gastro-oral. No se ha demostrado susceptibilidad hereditaria, aunque algunos estudios sugieren que hispanos y afroamericanos tienen una tasa de infección más alta que los caucásicos y estas diferencias no se explican por completo por la brecha en el nivel socioeconómico. Los seres humanos parecen ser el principal reservorio de la infección, ya que no se han identificado reservorios ambientales significativos, aunque *H. pylori* se ha aislado de primates en cautiverio y de gatos domésticos.

Patogenia

H. pylori es una bacteria gram negativa, espiroidea y flagelada, microaerofílica, productora de ureasa, que metaboliza la urea a amonio, lo que le permite sobrevivir en el ambiente ácido del estómago. Se adhiere a la superficie apical mediante moléculas que reconocen factores de adherencia presentes en la célula epitelial gástrica. No invade la mucosa y los efectos posteriores son debidos a la reacción del huésped. Su

ubicación habitual es el antro proximal, aunque puede extenderse a todo el estómago e incluso a zonas de metaplasia gástrica en el bulbo duodenal. *H. pylori* posee múltiples factores de virulencia. El gen *vacA*, presente en la mayoría de las cepas, codifica una citotoxina vacuolizante (VacA). Posee regiones variables (región señal (s) y la región media (m)), que se asocian a diferencias en la producción de la citotoxina. El gen *cagA* es parte de una región de 40 kb del genoma de *H. pylori*, llamado “islot de patogenicidad” (PAI), que codifica diversos genes que modulan la respuesta inflamatoria local. La proteína CagA es “inyectada” al citoplasma de la célula epitelial, donde es fosforilada y se fija a una tirosina-fosfatasa que modula diversas funciones celulares, como la motilidad, proliferación y producción de citoquinas. El polimorfismo en las secuencias que codifican los residuos de tirosina de CagA se relaciona con las consecuencias clínicas de la infección y permite distinguir la cepa CagA(+) del este asiático, de la cepa CagA(+) occidental. La primera se asocia a una mayor respuesta inflamatoria y a una mayor frecuencia de lesiones premalignas gástricas. La regulación de la respuesta inmune local a *H. pylori* es clave para determinar las consecuencias de la infección. La producción de interleuquina (IL)-8 y otras citoquinas contribuyen al reclutamiento de neutrófilos, la activación de macrófagos y la activación de linfocitos. La respuesta inmune celular asociada a *H. pylori* es predominantemente a expensas de linfocitos T helper de tipo 1 (Th1), que se asocia a activación de macrófagos y citotoxicidad. Estudios en animales demuestran que una respuesta inmune local Th2, asociada a una inactivación de macrófagos y a la producción de anticuerpos específicos de la clase IgA, puede determinar la desaparición de la infección. El paradigma Th1 (proinflamatorio)/Th2 (prorregulatorio, asociado a inmunidad) ha sido cuestionado por la identificación de otras poblaciones de células T (Th17), con actividad proinflamatoria, que también participan en la generación de una respuesta inmune efectiva. Polimorfismos genéticos del huésped, como la interleuquina (IL)-1B (alelo 511C/T), IL-1RN (alelo L/L) y el TNF-A (308G/A) se asocian a una respuesta inflamatoria más intensa y de mayor riesgo de patología clínicamente significativa.

Presentación clínica

La infección por *H. pylori* ocurre principalmente en la infancia y puede asociarse a dolor abdominal y náuseas, pero en la mayoría de los casos pasa desapercibida. En su evolución posterior, la mayor parte de las personas infectadas permanecen asintomáticas, aunque todos desarrollan gastritis histológica ya sea gastritis superficial, pangastritis o gastritis de predominio antral. Sin embargo, en algunos individuos la gastritis crónica por *H. pylori* se asocia a complicaciones que incluyen dispepsia, UGD, CG y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Los determinantes de una evolución tan diversa involucran factores bacterianos (cepas más agresivas) y factores del huésped (factores genéticos). *H. pylori* también se ha relacionado con patologías extradiagísticas.

Úlcera péptica y *H. pylori*

Cerca del 10%-15% de los paciente infectados por *H. pylori* desarrollarán una UGD. Sin embargo, la infección por este germen está presente en 75%-95% de los casos de

úlceras duodenales (UD) y en 60%-80% de los casos de úlcera gástrica (UG). *H. pylori* puede inducir cambios en la secreción de ácido gástrico y los pacientes con UD son frecuentemente hipersecretores. La mayor carga ácida duodenal favorece la aparición de metaplasia gástrica en el bulbo, que puede ser colonizada por *H. pylori*, lo que podría explicar la aparición de la úlcera a ese nivel. Los sujetos con UG tienden a ser hiposecretores, lo que se asocia a una gastritis corporal extensa y eventualmente atrofia gástrica. La erradicación de *H. pylori* es tan efectiva como la terapia con antisecretores para lograr la cicatrización (> 95%), pero muchísimo más efectiva para evitar la recurrencia, que disminuye a < 5% tras erradicar *H. pylori* versus 70% sin intervención.

Cáncer gástrico y *H. pylori*

Menos del 1% de los pacientes con infección por *H. pylori* desarrollará un CG. Sin embargo, desde la perspectiva inversa, aproximadamente el 90% de todos los CG pueden atribuirse a la infección por *H. pylori*. Esta relación causal fue reconocida por la IARC (*International Agency for Research on Cancer*) en 1994, al calificar la bacteria como carcinógeno de tipo I (definitivo). La infección por *H. pylori* es un factor necesario (pero no suficiente) para explicar el desarrollo de CG, de modo que en ausencia de *H. pylori* casi no existe (con la excepción del CG difuso hereditario, sumamente infrecuente). El CG de tipo intestinal, el más frecuente, generalmente aparece en estómagos con atrofia y/o metaplasia intestinal extensa, cuando *H. pylori*, el factor etiopatogénico original, puede haber desaparecido. Este desfase temporal, que puede ser de varias décadas, ha contribuido a dificultar el reconocimiento de su rol etiológico. El riesgo de CG está influenciado tanto por factores del huésped como de virulencia bacterianos, entre los que principalmente se incluye CagA y VacA. *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*, se asocia con una significativa reducción de la incidencia de CG, demostrada en varios estudios controlados y reconocida en 4 metaanálisis. En sujetos sin atrofia gástrica, la erradicación se asocia a una virtual desaparición del riesgo de CG, pero la reducción también es significativa en presencia de atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y en la incidencia de CG metacrónico. La erradicación poblacional de *H. pylori* es costo-efectiva en la prevención primaria de CG, especialmente en adultos jóvenes de poblaciones de alto riesgo y ha sido recomendada en forma creciente en varios consensos, pero solo aplicada en forma limitada hasta el momento, con resultados prometedores. Existe acuerdo general en recomendar la detección y erradicación de *H. pylori* en todo paciente adulto sintomático sometido a endoscopia digestiva alta (EDA) (tamizaje oportunista). Mientras más joven, mayor es el impacto sobre el riesgo de CG y el beneficio global. En niños, existe controversia respecto a potenciales consecuencias positivas de la infección, incluyendo menor riesgo de alergia y de infecciones entéricas en la infancia, lo que no ha sido comprobado. En adultos, sin embargo, la infección por *H. pylori* no tiene ninguna consecuencia positiva demostrada. Recientemente, en Japón (2013) se autorizó la cobertura económica de la erradicación de *H. pylori* en todos los sujetos con gastritis crónica, con la intención declarada de eliminar el CG de ese país en un lapso de 20 años. En Chile, la cobertura del plan AUGE (2013) permite implementar una conducta similar.

Linfoma y *H. pylori*

Será revisado en *capítulo correspondiente “Linfoma MALT”*.

Dispepsia y *H. pylori*

La dispepsia es un síndrome clínico que afecta del 10% al 30% de la población y que se caracteriza, según los criterios de Roma IV, por epigastralgia, ardor epigástrico, plenitud posprandial y saciedad precoz. Clásicamente se denomina “dispepsia no investigada” aquella que no ha sido estudiada mediante una EDA. Luego de una EDA normal es posible clasificarla como “dispepsia funcional” (DF). El rol de *H. pylori* en esta condición es discutido y es posible que actúe como factor promotor de la hipersensibilidad visceral, que explica la DF, y como factor etiológico de la misma. Así, actualmente, se denomina “dispepsia asociada a *H. pylori*” a aquella que desaparece una vez erradicada la bacteria (aunque la mejoría de los síntomas puede demorar hasta seis meses en hacerse evidente). El efecto de la erradicación sobre los síntomas dispépticos es variable. La American Gastroenterological Association (AGA) recomienda testear y tratar *H. pylori* (sin endoscopia) como la estrategia de elección para dispepsia no investigada cuando la prevalencia poblacional de *H. pylori* es > 10%, en pacientes sin síntomas de alarma y menores de 60 años. En Chile, este límite se ha fijado en 40 años (como lo establece el plan AUGE). El potencial beneficio terapéutico, y el beneficio adicional de prevenir el CG justifican la erradicación de *H. pylori* en todos los pacientes con dispepsia, aunque es importante advertir al paciente que la probabilidad de mejoría sintomática a largo plazo es relativamente baja (30%-40% de los casos).

Antiinflamatorios (AINEs) y *H. pylori*

H. pylori y AINEs son los principales factores etiológicos de la UGD y frecuentemente coexisten. En pacientes que empiezan AINEs (crónicos), *H. pylori* aumenta el riesgo de lesiones endoscópicas (erosiones) en las primeras 8 semanas y la erradicación previa las previene. La importancia clínica de estas lesiones es discutible. Antes de iniciar un tratamiento crónico con AINEs debiera erradicarse *H. pylori*, especialmente si existen otros factores de riesgo (edad avanzada, sexo femenino, corticoides, coagulopatía). En usuarios crónicos de AINEs (más de 3-6 meses de uso), que no han tenido síntomas ni han sufrido complicaciones, *H. pylori* no modifica el riesgo futuro de dispepsia ni UGD. En usuarios de aspirina en minidosis (75-100 mg), que han sangrado por UGD y que deben mantener el tratamiento, la erradicación de *H. pylori* es comparable al tratamiento con omeprazol en la prevención de nuevas hemorragias. 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.

RGE y *H. pylori*

Varios estudios epidemiológicos han demostrado una correlación inversa entre la infección por *H. pylori*, los síntomas de RGE y la gravedad de la esofagitis. Desde un punto de vista fisiopatológico, *H. pylori* potenciaría el efecto de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y es posible que la erradicación de *H. pylori* y la desapari-

ción de la inflamación, pudiera aumentar la secreción ácida gástrica, en sujetos con gastritis de predominio corporal. 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, aunque los IBP actuales pueden compensar cualquier aumento en la secreción ácida que pudiera ocurrir después de la erradicación de *H. pylori*. Sin embargo, la erradicación de *H. pylori* también puede disminuir la secreción ácida en sujetos con gastritis de predominio antral (el fenotipo asociado a UD) y mejorar el RGE en este grupo. La evidencia de ECAs (Ensayo Clínico Aleatorizado) sugiere que en la mayoría de los casos no existe una interacción clínicamente significativa entre ambas condiciones.

Manifestaciones extragastrointestinales y *H. pylori*

1) *Anemia por deficiencia de hierro*: el mecanismo más plausible sería la disminución de la absorción de hierro debido a la atrofia gástrica y la hipoclorhidria asociadas a *H. pylori*.

2) *Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)*: en algunos adultos con PTI infectados con *H. pylori*, el recuento de plaquetas aumenta después de la terapia de erradicación. Un mecanismo propuesto es el mimetismo molecular con anticuerpos de reacción cruzada.

3) *Deficiencia de vitamina B12*: la infección por *H. pylori* puede provocar gastritis atrófica que da lugar a hipoclorhidria y malabsorción de vitamina B12. Además, las bacterias pueden provocar la producción de anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con la bomba de protones. La erradicación de la infección se ha asociado a un aumento de los niveles de vitamina B12.

Diagnóstico

Existen métodos diagnósticos invasivos (que requieren endoscopia) y no invasivos (sin endoscopia), para detectar la infección por *H. pylori*. La indicación de cada uno de ellos dependerá de las manifestaciones clínicas, los factores de riesgo de CG y la edad del paciente. Los métodos invasivos más utilizados son la prueba rápida de ureasa y tinción en biopsias gástricas (hematoxilina-eosina, Genta, Warthin-Starry de plata y la de Giemsa modificada que sería la primera opción), que son de elección si el paciente tiene síntomas de alarma, antecedentes de CG familiar de primer grado o es > 40 años. Se podría considerar añadir inmunohistoquímica a casos con gastritis crónica, gastritis atrófica y metaplasia intestinal, o en seguimiento de biopsias luego de erradicación cuando no hay organismo identificado mediante el uso de tinciones histoquímicas. El cultivo y las técnicas moleculares son de gran utilidad para evaluar la presencia de *H. pylori* y la resistencia antibiótica, pero suelen estar poco disponibles. Los métodos no invasivos más utilizados son la prueba de aire espirado con urea marcada y la determinación de antígenos bacterianos en deposiciones, y su uso está recomendado en poblaciones de bajo riesgo de CG (menores de 40 años sin síntomas de alarma y sin antecedentes familiares de CG) y para el control de erradicación de *H. pylori*. Los estudios serológicos son utilizados en estudios poblacionales. Es

importante informar al paciente la necesidad de suspender antibióticos y bismuto (al menos 4 semanas) e IBP (al menos 2 semanas), antes de las pruebas, para evitar falsos negativos. Las pruebas para demostrar la erradicación deben realizarse al menos 4 a 8 semanas después de completar el tratamiento contra *H. pylori*. Las características principales de cada test se resumen en la Tabla 1.

Tratamiento

1) Indicaciones de tratamiento

En general se requiere confirmar la infección antes de indicar el tratamiento, pero pacientes con UGD confirmada, sin historia de AINES, en poblaciones de alta frecuencia, pudieran ser erradicados sin confirmación. Las indicaciones aceptadas de erradicación de *H. pylori* son las siguientes: 1) test diagnóstico positivo para *H.*

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

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Uso
Prueba rápida de ureasa	80-95	97-99	Requiere de biopsia gástrica. Rápido. Puede tener falsos negativos en contexto de uso de IBP, antibióticos, bismuto o hemorragia digestiva Permite erradicar rápidamente No se recomienda para evaluar la erradicación
Histología	90 ⁴⁷ Uso de IHQ aumentaría sensibilidad > 95	97 > 95	Biopsias protocolizadas permiten evaluar la gastritis y presencia de <i>H. pylori</i> . Disminuye con uso de IBP. Múltiples tinciones. Se puede agregar inmunohistoquímica en casos puntuales
Cultivo	Variable 60	98-100	Laborioso, caro y poco disponible en nuestro medio. Permitiría evaluar susceptibilidad antibiótica
PCR	97-100	98	Permite identificar genes específicos de la bacteria y además evaluar susceptibilidad antibiótica. Algunos consideran que podría ser el <i>gold standard</i>
Prueba de aire espirado con urea marcada	96-97	93-96	Muy buena sensibilidad y especificidad. Se deben suspender IBP 2 semanas previo al examen dado que disminuyen la sensibilidad Se usa pre/postratamiento
Prueba serológica	55,6-100	58,7-96,8	Varía según el <i>kit</i> usado. No detecta solo infección activa. No puede usarse para monitorización de erradicación
Antígeno en deposiciones <i>H. pylori</i>	83	87-94	Existen pruebas que usan inmunoensayos enzimáticos y otros inmunocromatográficos. Fácil de implementar. Se puede usar pre/postratamiento

IHQ inmunohistoquímica; IBP inhibidores de bomba de protones. Modificado de J. Chahuán A, et al. Gastroenterología latinoamericana 2020.

pylori en adultos, en cualquier circunstancia clínica; 2) UGD, activa o cicatrizada, con o sin complicaciones, con o sin AINes intercurrentes; 3) linfoma MALT gástrico o duodenal; 4) adenocarcinoma gástrico sometido a gastrectomía parcial o resección endoscópica; 5) antecedentes familiares de cáncer gástrico; 6) demostración de atrofia gástrica y/o metaplasia intestinal en una biopsia gástrica; 7) dispepsia no investigada (sin endoscopia) y *H. pylori* (+); 8) dispepsia con EDA normal y *H. pylori* (+); 9) previo a iniciar terapia crónica con AINes; 10) terapia prolongada con IBP; 11) púrpura trombocitopénico idiopático, con *H. pylori* (+), (12) anemia ferropriiva sin causa clara (especialmente en niños), con *H. pylori* (+).

2) Consideraciones generales

El primer esquema antibiótico recomendado para tratar *H. pylori* fue la terapia cuádruple con bismuto (IBP, tetraciclina, metronidazol y bismuto). En la década de 1990, terapias triples (TT) en dos dosis diarias, por 7 a 10 días, con IBP, amoxicilina y claritromicina o metronidazol, más simples de administrar, lograban tasas de erradicación superiores a 90%, convirtiéndose en el tratamiento de elección en todo el mundo. Sin embargo, la eficacia de este esquema ha disminuido rápida y sostenidamente debido al aumento de la resistencia global a antibióticos, especialmente a claritromicina. Como en cualquier patología infecciosa, el objetivo de la terapia debiera ser lograr la curación en 95%-100% de los casos. En la práctica clínica se considera efectiva una tasa de erradicación $\geq 90\%$ (en análisis por protocolo, es decir, considerando los pacientes que completan el tratamiento) o $\geq 80\%$ (en análisis por intención de tratar modificada, es decir, considerando aquellos que empezaron la terapia). La terapia empírica (sin conocer la susceptibilidad antibiótica de la cepa involucrada) es el enfrentamiento inicial recomendado, por la baja disponibilidad del cultivo y estudios de resistencia a antibióticos. El enfoque más costo-efectivo es utilizar la mejor terapia disponible de primera línea en el primer intento, para lo cual es muy importante contar con estudios locales que evalúen continuamente la efectividad de los esquemas utilizados y la resistencia local a antibióticos. Sin embargo, los datos locales disponibles son escasos, no actualizados y poco representativos, lo que hace indispensable confirmar la erradicación después de cada tratamiento, ojalá por métodos no invasivos. En Chile la resistencia reportada por Parra-Sepúlveda y cols., para la región del Biobío fue de 4,2% para amoxicilina, 29,2% claritromicina, 37,5% metronidazol, 1,4% tetraciclina y de 20,8% para levofloxacino. La multiresistencia fue desde el 2,8% para amoxicilina + claritromicina al 18% para claritromicina + metronidazol. Si bien, el esquema recomendado por la guía clínica GES del año 2013 sigue siendo la terapia triple (TT) con claritromicina, estudios recientes en nuestro país muestran una tasa de erradicación entre 63% y 85%, claramente por debajo del 90% considerado adecuado, de manera que solo debiera utilizarse en casos en que se haya demostrado una cepa sensible a claritromicina o, empíricamente, en poblaciones en que la TT haya demostrado eficacia $> 90\%$ y en pacientes sin exposición previa a macrólidos. A pesar de una alta eficacia en cepas sensibles, la TT con levofloxacino solo se recomienda como terapia de primera línea en alérgicos a penicilina, y sin contacto previo con fluoroquinolonas, por el rápido desarrollo de resistencia secundaria y un perfil de riesgo algo mayor

que otros antibióticos. Todos los esquemas actuales se recomiendan por 14 días (con la excepción de esquemas con rifabutina, no disponible en nuestro medio). No existen diferencias demostradas entre los IBP disponibles. Frente a un fracaso del tratamiento inicial se recomienda derivación a especialista y considerar los siguientes puntos: 1) Nunca repetir la misma terapia, ni aun cuando la duración inicial haya sido subóptima (menos de 14 días); 2) Reevaluar la indicación de tratamiento. Si la indicación era “epidemiológica” (disminuir el riesgo futuro de CG en un sujeto con riesgo promedio), es razonable discutir con el paciente el costo-beneficio de insistir en la erradicación; 3) Obtener información completa respecto al esquema de tratamiento inicial empleado, la duración y la adherencia. Interrogar por exposición previa a macrólidos y fluoroquinolonas, ya que su uso previo (por cualquier causa) se asocia a mayor riesgo de resistencia. Amoxicilina y tetraciclina pueden repetirse, metronidazol sólo en T. concomitante o T. cuádruple con bismuto. Nunca repetir claritromicina o fluoroquinolonas. La tasa de erradicación es menor en fumadores, de manera que se recomienda suspender el consumo de tabaco 2-4 semanas antes del tratamiento. El uso de 2-3 antibióticos por 2 semanas se asocia a molestias digestivas en 20%-60% de los casos, como diarrea (incluye riesgo de infección por *Clostridioides difficile*, aunque muy infrecuente), dolor abdominal, náuseas y mal gusto en la boca. Generalmente predominan en los primeros tres días de terapia. Advertir previamente al paciente y estimular el cumplimiento es muy importante y ha demostrado aumentar la adherencia a la terapia. No es necesario prolongar la terapia con antisecretores más allá del tratamiento antibiótico (14 días), ni siquiera cuando el paciente es portador de una UGD activa, para no elevar innecesariamente el costo del tratamiento. Tampoco se recomienda pretratar a estos pacientes con IBP, lo que pudiera disminuir la eficacia del tratamiento antibiótico posterior. El uso de probióticos, específicamente *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, ha sido evaluado como coadyuvante a la terapia con antibióticos. Diversos metaanálisis muestran que mejoran entre < 5% y 15% la tasa de erradicación y disminuyen entre 11% y 23% la frecuencia de efectos colaterales, especialmente diarrea. La heterogeneidad de las preparaciones y formas de administración impide recomendaciones precisas, pero probablemente están indicados en pacientes con historia de diarrea asociada a antibióticos o marcada intolerancia a medicamentos (frecuente en DF) o luego de un fracaso terapéutico por diarrea o intolerancia digestiva. Deben administrarse junto con las comidas, 2-4 h después de la dosis de antibióticos (los *Lactobacilos* son sensibles a los mismos) y mantenerse por 1-3 semanas luego de completada la terapia.

3) Terapias de 1ª línea:

- **Terapia concomitante (TC):** IBP dosis estándar (DE) c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h + claritromicina 500 mg c/12 h + tinidazol/metronidazol 500 mg c/12 h días por 14 días.

Comentario: Probablemente sea preferible usar doble dosis de IBP (equivalente a 40 mg de esomeprazol) cada 12 h. Es capaz de obtener > 90% de erradicación con tasas de resistencia combinada a claritromicina y metronidazol de hasta 15% y es fácil de implementar, agregando metronidazol o tinidazol a la TT tradicional.

- **Terapia cuádruple con bismuto (TCB):** Bismuto (subcitrato 240 mg o subsalicilato o 524 mg c/6 h + IBP DE c/12 h + tetraciclina 500 mg c/6 h + metronidazol 500 mg c/8 h por 14 días.

Comentario: Su principal problema es la limitada disponibilidad local de bismuto y tetraciclina, la compleja dosificación y la ausencia de información local respecto a su eficacia, aunque es el esquema que acumula más información respecto a efectividad a nivel mundial. En Chile solo disponemos de subsalicilato de bismuto en suspensión (Gastroaliv 262 mg/15 ml). La dosis recomendada implica usar 30 ml cada 6 h (1 frasco de 120 ml al día). Existe alguna experiencia local utilizando 262 mg (15 ml) cada 6 h, lo que requiere confirmación.

- **Terapia triple estándar (TTE):** IBP DE c/12 h + claritromicina 500 mg c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h o metronidazol 500 mg c/12 h por 14 días.

Comentario: SOLO debiera usarse cuando se haya confirmado cepa sensible a claritromicina (en el caso individual) o en áreas geográficas o poblaciones en que se haya demostrado efectividad > 90% PP.

3) Terapias de segunda línea

- **Terapia triple con levofloxacino (TTL):** IBP DE c/12 h + levofloxacino 250 mg c/12 h o 500-750 mg/día + amoxicilina 1 g c/12 h por 14 días.

Comentario: Solo si no hay antecedentes de exposición previa a fluoroquinolonas o demostración de sensibilidad de la cepa.

- **Terapia dual con altas dosis de IBP y amoxicilina (TD):** Esomeprazol 40 mg o rabeprazol 20 mg c/6-8 h + amoxicilina 750 mg c/6 h o 1 g c/8 h por 14 días.

Comentario: Considerar como terapia de 2.ª o 3.ª línea, luego de falla de TCB o TC, o en pacientes con contacto previo con fluoroquinolonas.

- **Terapia triple con rifabutina:** IBP DE c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h + rifabutina 150 mg c/12 h por 10 días.

*Comentario: Eventual terapia de 2.ª o 3.ª línea, cuando esté disponible en Chile. Su problema es el costo, el riesgo (bajo) de mielotoxicidad y la posibilidad de aumentar la resistencia de *Mycobacterias*.*

4) Terapias de tercera línea

- En caso de un segundo fracaso terapéutico, debiera evaluarse la resistencia antibiótica de la cepa involucrada, a través de test diagnósticos genético-moleculares (PCR) que no requieren cultivo previo y con disponibilidad limitada actualmente en Chile.
- Iniciativas de vigilancia epidemiológica, locales o regionales, permitirían precisar la evolución de la resistencia a los diferentes antibióticos y ayudaría a diseñar esquemas terapéuticos más efectivos.

5) Recurrencia postratamiento

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 postratamiento, comprende la mayoría de los casos y es significativamente mayor en países con alta frecuencia poblacional. La reinfección tardía es rara, pero también es mayor en países con alta frecuencia, aunque la información disponible es escasa. En Chile, un estudio mostró 13% de reaparición de *H. pylori* a 3 años, 10% en el primer año y sólo 3% en los dos años posteriores. Un metaanálisis que analizó 132 estudios determinó que la tasa anual global de recurrencia, reinfección y recrudescencia de *H. pylori* fue del 4,3%, 3,1% y 2,2%, respectivamente. La tasa de recurrencia se relacionó inversamente con el índice de desarrollo humano (IDH) (3,1%, 6,2% y 10,9% en países con un IDH muy alto, alto y medio o bajo) y directamente relacionado con la prevalencia de *H. pylori* (10,9%, 3,7%, 3,4% y 1,6% en países con una prevalencia local muy alta, alta, media o baja). No está claro si se justifica el seguimiento de pacientes asintomáticos luego de una erradicación efectiva, aunque probablemente sea adecuado si la indicación de erradicación fue la prevención secundaria de CG o el tratamiento de un linfoma MALT.

Perspectivas futuras en infección *H. pylori*

- Pruebas de sensibilidad no invasivas: como test molecular en deposiciones, con el fin de determinar la resistencia a antibióticos en el paciente individual.
- Vonoprazan: primer fármaco que inhibe la secreción ácida bloqueando competitivamente la unión del potasio, en la adenosina-trifosfatasa (ATPasa) de la célula parietal, superando alguno de los inconvenientes de los IBP y obteniéndose un inicio de acción más rápido, con una supresión de ácido de mayor duración y más intensa que los IBP. Presenta menor variación farmacocinética interindividual ya que, a diferencia de los IBP, los polimorfismos del CYP2C19 no alteran la eficacia clínica. Un metaanálisis reciente sugiere que las terapias con vonoprazán, son más eficaces que las que utilizan los IBP convencionales.
- Vacunas contra la infección por *H. pylori*: como una nueva alternativa en la lucha contra la resistencia bacteriana, enfocada en la prevención. Hasta la fecha si bien no se dispone de una vacuna definitiva, estas han sido probadas en modelos animales logrando una protección aceptable, pero con resultados variables en humanos.

Referencias

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-429.
2. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterology* 2020;26(28):4076-4093.
3. Chahuán J, Pizarro M, Díaz Luis A, et al. Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología latinoamericana* 2020;31(2):98-106.
4. Fallone C, Moss S, Malfertheiner P. Reconciliation of Recent *Helicobacter pylori*

Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. *Gastroenterology* 2019;157:44-53.

5. Chey W, Leontiadis G, Howden C, Moss S. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112: 212-39.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
7. Rollan A, Arab J, Camargo M, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection in Latin America: a Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol* 2014;20:10969-83.
8. Fallone C, Chiba N, van Zanten S, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69.
9. Hu Y, Wan J, Li X, et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 2017;46:773-779.
10. Parra-Sepúlveda C, Merino JS, Sáez-Carrillo K, González C, García-Cancino A. Antibiotic resistance surveillance of *Helicobacter pylori* at the biobío region (Chile) in a decade. *Arq Gastroenterol.* 2019;56(4):361-366.

ÚLCERA PÉPTICA

Dres. Arnoldo Riquelme P. y José Ignacio Vargas D.

Definición

La úlcera péptica (UP) es una lesión de la mucosa que puede afectar el estómago y el duodeno, definida por una solución de continuidad de la mucosa que alcanza la submucosa, pudiendo extenderse por todo el espesor de la pared en los casos más avanzados. Si bien la única forma de diferenciar con certeza el grado de erosión de una úlcera, es el estudio anatomopatológico del órgano afectado, en la práctica clínica el diagnóstico se realiza a través de la visión endoscópica directa de la lesión: se define úlcera como una solución de continuidad de mínimo 3-5 mm de diámetro mayor, la que debe tener una profundidad perceptible respecto a la mucosa circundante (Tabla 1).

Su incidencia ha decrecido desde la segunda mitad del siglo XX, debido a la disminución de las tasas de infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y al mayor uso de inhibidores de bombas de protones (IBP). Sin embargo, sigue siendo un problema altamente relevante, asociado al envejecimiento de la población y al amplio uso de antiinflamatorios no esteroidales (AINES).

Epidemiología

En la epidemiología de la UP son clave los factores ambientales, principalmente la infección por *H. pylori*, el consumo de AINES y el tabaquismo.

A pesar de la disminución reciente en su incidencia, es aún un problema importante de salud pública, ya que, un 10% de la población occidental desarrollará una úlcera péptica en su vida. Es una importante causa de morbilidad, asociada a síntomas digestivos y mortalidad, debido a UP complicada (hemorragia digestiva alta o perforación), con un fuerte impacto económico en el sistema de salud. La mayoría (70%) de estos casos ocurre entre los 25 y los 64 años, con mayor frecuencia en hombres. La úlcera péptica duodenal (UD) se observa preferencialmente en personas jóvenes (asociada a infección por *H. pylori*) y la úlcera péptica gástrica (UG) en personas más adultas (asociada al consumo de AINES).

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% la prueba de ureasa, que detecta la presencia de *H. pylori*, fue positiva; en presencia de UG 81,5% y en UD 88,8%. Sin embargo, estas cifras son dinámicas y en un estudio reciente de Latorre et al. se describe una reducción en el porcentaje de infección por *H. pylori* en mayores de 40 años en los años 2015-2016, reportando un 49%, lo que implica que la prevalencia de la infección por *H. pylori* está decreciendo de manera acentuada en nuestro medio, teniendo en consideración que la prevalencia de esta infección en países desarrollados es de 30%.

Tabla 1. Comparación entre erosión y úlcera

	Erosión	Úlcera
Definición	Solución de continuidad limitada a la mucosa	Solución de continuidad que alcanza al menos hasta la submucosa
Etiología	Multifactorial: - AINES - <i>H. pylori</i> - Estrés fisiológico (sepsis, quemaduras, cirugía)	Multifactorial: - AINES - <i>H. pylori</i> - Estrés fisiológico (sepsis, quemaduras, cirugía)
Clínica	- Generalmente asintomática - Dolor abdominal - Hemorragia (infrecuente)	- Dolor abdominal (síndrome ulceroso) - Hemorragia - Perforación
Riesgos asociados (Complicaciones)	- Generalmente ninguno. - Anemización por hemorragia persistente (cuando se asocia a sepsis, quemaduras, posoperatorio o coagulopatía)	- Hemorragia (ruptura de vaso sanguíneo de calibre significativo) - Perforación (compromiso transmural) - Estenosis (por cicatrización)
Aspecto endoscópico	- Generalmente múltiples - Superficiales - Planas, 1-3 mm	- Generalmente única - Con profundidad perceptible - > 3-5 mm de diámetro.

Etiopatogenia y fisiopatología

Con respecto a la etiopatogenia, la infección por *H. pylori* y el uso de AINES explican un 90% de las UP. La infección por *H. pylori* está presente en aproximadamente 75%-80% de las UG y 95% de las UD. El consumo de AINES es relativamente más frecuente en pacientes con UG y en aquellos que se manifiestan por hemorragia digestiva. Si bien es cierto que la infección por *H. pylori* en Chile está en descenso, sigue siendo una infección muy frecuente en la población general y la mayor parte de los infectados nunca desarrollará una úlcera. Esto depende de la interacción de factores dependientes de la bacteria (cepas "ulcerogénicas") y del huésped (edad de infección, tipo de respuesta inmune local y efecto de la infección sobre la secreción de ácido). En forma similar, el uso de AINES también es muy frecuente, especialmente en los grupos de mayor edad y, al igual que para *H. pylori*, la mayor parte de los usuarios nunca desarrollará una UP.

Otros factores de riesgos identificados:

- Tabaco: altera la inmunidad del epitelio y disminuye las tasas de erradicación de *H. pylori*.
- Dieta: incluido el exceso de alcohol.
- Estrés fisiológico: pacientes críticos, politraumatizados, grandes quemados, pacientes con sepsis y pacientes sometidos a cirugía mayor.
- Factores genéticos: se ve una mayor frecuencia en familiares cercanos, lo que podría indicar una relación con las tasas de infección por *H. pylori* y/o polimorfismos en CyP450 2C9, que predisponen a daño por AINES.

Con respecto a la fisiopatología, el ácido es un factor endógeno y el factor común en la patogenia de las UP [Schwartz: “no acid, no ulcer”], quedando demostrado, 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. Sin embargo, muy pocas veces es suficiente para producirlas, ya que, favorece la persistencia del daño de la mucosa (por digestión ácido-peptídica) pero no su generación. Es por esto, que clásicamente se ha considerado que existe un desbalance entre factores agresivos y factores defensivos de la mucosa (la UD parece depender más bien de un aumento en los factores agresivos y la UG de una disminución de los factores defensivos) (Figura 1).

Dentro de las causas de UP podemos encontrar causas comunes y menos comunes, las cuales se resumen a continuación en las Tablas 2 y 3.

1. *H. pylori* y UP

Los mecanismos exactos por los que *H. pylori* se asocia a UP no son aún completamente conocidos, pero dado que es un agente no invasivo, el daño a la mucosa producido por *H. pylori* es indirecto.

- *H. pylori* produce una alteración en la regulación de la secreción ácida: mayor secreción antral de gastrina y menor secreción de somatostatina.
- Se produce una respuesta inmune de la mucosa gástrica que es la que produce el daño y, dependiendo de la respuesta originada, se pueden generar tres escenarios:

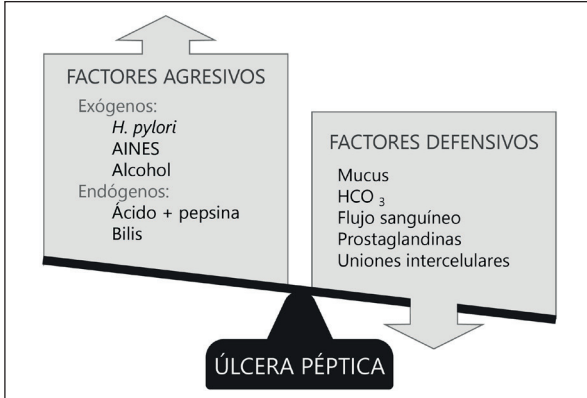


Figura 1. Fisiopatología de la UP.

Tabla 2. Causas más frecuentes de úlcera péptica

Causas comunes de úlcera péptica
- Infección por <i>H. pylori</i> : 60%-95%
- AINES: 5%-20%
- Otros fármacos: Asociado a otros factores de riesgo. Ej.: Anticoagulantes, corticoides, bifosfonatos, KCl, fluoracilo (quimioterapia)

- a. Que la respuesta inmune de la mucosa lleve a una gastritis crónica asintomática, no atrófica y, en ocasiones, a linfoma MALT.
- b. Que aumente la producción de ácido, llevando a una gastritis de predominio antral y a UD. Esto ocurre debido a que el aumento de gastrina y disminución de somatostatina, generan una mayor carga ácida en el duodeno. Así, *H. pylori* logra colonizar el duodeno y producir duodenitis activa y propensión a desarrollar una UD.
- c. Que disminuya la producción de ácido, llevando a una pangastritis o gastritis de predominio corporal, generando una gastritis atrófica, favoreciendo la aparición de UG y metaplasia de la mucosa, que puede evolucionar a displasia y finalmente a cáncer.

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.

2. AINES y UP

Los AINES son responsables de aproximadamente 5%-20% de las UP. Los usuarios de AINES desarrollan en 10% UD y hasta en 15% UG. Los AINES producen un daño en la mucosa de forma tópica directa y de forma sistémica al disminuir la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la enzima COX-1. Los factores de riesgo de desarrollar una UP asociados al consumo de AINES se resumen en la Tabla 4.

Tabla 3. Causas menos frecuentes de UP

Causas menos comunes de UP
- Estrés (vascular): Paciente crítico, sepsis, gran quemado, politraumatizado, cirugía mayor
- Neoplasias: Adenocarcinoma gástrico, linfomas
- Estados hipersecretores: Síndrome Zollinger-Ellison, mastocitosis sistémica, hiperplasia antral de células - G, síndrome de antro retenido y leucemias basófilas. Estos se asocian a múltiples úlceras (esófago, estómago, duodeno y yeyuno)
- Infecciosas: Citomegalovirus, virus herpes simple tipo 1
- Inflamatorias: Enfermedad de Crohn

Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de UP con uso de AINES

- UP o hemorragia digestiva alta (HDA) previa
- Edad avanzada (> 70 años)
- Uso asociado de más de un tipo de AINES o en altas dosis
- Uso concomitante con anticoagulantes y corticoides
- Enfermedad grave (no necesariamente estar hospitalizado)
- Predisposición genética: Polimorfismos de la vía del citocromo p4502C9 que metabolizan varios tipos de AINES

Manifestaciones clínicas

La UP puede evolucionar como un cuadro silente. Clínicamente se puede manifestar como dolor abdominal, como hemorragia digestiva y perforación en los casos más avanzados. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente, descrito clásicamente como un dolor epigástrico, periódico, urente, nocturno, que se alivia con las comidas. El ritmo y la periodicidad del dolor son los elementos más específicos, configurando lo que se conoce como síndrome ulceroso.

La sensibilidad del síndrome ulceroso es baja y no supera el 50%, por lo que un alto número de pacientes tiene manifestaciones poco características o atípicas. La especificidad también es baja y no permite asegurar la presencia de una UP ni descartar otras enfermedades, lo que hace necesario realizar algún procedimiento diagnóstico en la mayoría de los casos. Las presentaciones atípicas o asintomáticas (hasta la aparición de una complicación) son especialmente frecuentes en niños, en ancianos y en usuarios de AINES. Por esta razón, algunos elementos de la anamnesis deben hacer plantear el diagnóstico de UP, aun cuando la clínica no sea sugerente: antecedentes personales de UP, historia familiar de UD, paciente usuario de fármacos como AINES (lo que debe buscarse dirigidamente), corticoides y anticoagulantes. Cabe mencionar que por su efecto analgésico los AINES pueden suprimir las manifestaciones clínicas de la UP y, por su efecto antiagregante plaquetario, alteran la coagulación. Esta combinación hace que la HDA, en pacientes previamente asintomáticos, sea frecuentemente la primera manifestación de una UP en usuarios de AINES.

La UG difiere de la UD en aspectos epidemiológicos y clínicos (Tabla 5). Sin embargo, la presentación clínica no permite diferenciarlas con certeza.

Diagnóstico

1. Endoscopia digestiva alta (EDA)

Es el examen de elección para confirmar el diagnóstico y debiera realizarse prácticamente en todos los casos sospechosos. Posee una sensibilidad y especificidad muy alta, superior al 95%. El estudio radiográfico con bario de esófago, estómago y duodeno es menos sensible y específico y no permite obtener muestras para histología y/o detección de *H. pylori*, pero puede utilizarse como alternativa, únicamente cuando la EDA no está disponible.

2 Detección de *Helicobacter pylori*

Siempre que se encuentre la UP mediante la EDA, es necesario buscar la presencia concomitante de *H. pylori*, lo que puede realizarse mediante diferentes técnicas (*Ver capítulo Infección por H. pylori*).

3. Biopsia

Siempre debe realizarse una biopsia ante UG por la posibilidad de una etiología neoplásica. En cambio, no es necesario en las UD. Además de biopsiar la lesión ulcerada, en caso de que el paciente sea menor de 40 años con antecedentes familiares

Tabla 5. Diferencias entre úlcera gástrica y duodenal

	Úlcera gástrica	Úlcera duodenal
Epidemiología	Mayor frecuencia en mujeres mayores	Mayor frecuencia en hombres jóvenes
Etiopatogenia	AINES (15%) <i>H. pylori</i> (70%-80%)	<i>H. pylori</i> (90%-95%) AINES (10%)
Presentación Clínica	Síndrome ulceroso Baja de peso Anorexia	Síndrome ulceroso Vómito retencional
Complicaciones	Hemorragia digestiva	Hemorragia digestiva Perforación Estenosis
Estudio Diagnóstico	Endoscopia Biopsias (histología) Detección <i>H. pylori</i>	Endoscopia Detección <i>H. pylori</i>
Diagnóstico Diferencial	Adenocarcinoma Linfoma	Linfoma (raro) Crohn duodenal (muy raro)
Seguimiento	Control endoscópico de cicatrización	Control clínico
Tratamiento	Erradicación <i>H. pylori</i> Suspensión AINES Antisecretores	Erradicación <i>H. pylori</i> Suspensión AINES Antisecretores

directos de cáncer gástrico o mayores de 40 años sin otros antecedentes, se recomienda tomar biopsias gástricas siguiendo el protocolo de *Sydney*, ya que, la vigilancia y seguimiento de los pacientes con UG dependerá de la clasificación de OLGA/OLGIM (*Operative Link for Gastritis assessment/Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia*) de acuerdo a las recomendaciones del protocolo de la Asociación Chilena de Endoscopia Digestiva (ACHED) para prevención del cáncer gástrico en nuestro medio.

4. Tomografía computada

Cuando la EDA confirma la presencia de UP no es necesario realizar otros exámenes. La tomografía computada (TC) podría estar indicada en el caso de sospecha de complicaciones.

5. Medición de gastrinemia

Se realiza en los casos en que exista: UP múltiples, UP asociada a diarrea, UP posbulbar, UP refractaria a tratamiento médico, UP recurrente *H. pylori* (-) y AINES (-), UP más tumor endocrino. Importante mencionar que los niveles séricos de gastrina pueden alterarse en pacientes usuarios de IBP.

Los exámenes generales (hemograma o perfil bioquímico) están indicados sólo cuando existe duda diagnóstica o sospecha de complicaciones. Los principales diagnósticos diferenciales se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Diagnóstico diferencial UP

Patología	Síntomas relevantes
Cáncer gástrico	Edad de comienzo, baja de peso
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Pirosis predominante, síntomas empeoran posingesta
Dispepsia funcional (no ulcerosa)	Dolor solo diurno, síntomas empeoran con la ingesta (endoscopia esencial)
Síndrome intestino irritable	Alteración del tránsito concomitante
Colelitiasis sintomática	Dolor hipocondrio derecho, tipo cólico, más intenso posprandial
Otras: Dispepsia asociada a medicamentos, dolor torácico (coronario no coronario), isquemia mesentérica y pancreatitis crónica	Antecedentes y síntomas específicos

Complicaciones

1. Hemorragia

Es la complicación más frecuente de la UP (10%), la que puede ser lenta y oculta por hemorragia del tejido granulatorio, o violenta e incluso fulminante, por la rotura de una arteria de la submucosa o de las tunicas subyacentes, corroída por el jugo gástrico (diabrosis).

2. 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 o a la transcavidad de los epiplones produciendo peritonitis localizada y/o colecciones.

3. Obstrucción

La extensión de la cicatriz puede determinar retracción y distorsión de la pared y condicionar una obstrucción a nivel del píloro, configurando un síndrome pilórico; menos frecuentemente del cardias o de la porción media del estómago.

4. Cáncer gástrico

Se ha observado una frecuencia levemente mayor de desarrollo de carcinoma en el borde de las úlceras gástricas, lo que no ocurre en las duodenales. Por esta razón, se recomienda en el seguimiento de las UG, tomar biopsias del borde de la úlcera y/o de la cicatriz, de manera localizada y además tomar de manera diferida las biopsias por protocolo *Sydney* para establecer la necesidad de seguimiento.

Tratamiento

1. Erradicación de *Helicobacter pylori* y terapia antisecretora

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 sin tratamiento hasta 1 a 2% después de su erradicación. Los distintos esquemas de tratamiento utilizados se encuentran descritos en el capítulo correspondiente de este libro.

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 aceleran la velocidad de cicatrización de la úlcera. No está indicado prolongar la terapia con antisecretores más allá de 2 semanas, excepto en los siguientes casos: UP asociada a AINES, 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. Los agentes antisecretores de elección en UG y UD son los IBP en dosis simple o doble.

Recientemente se ha descrito un inhibidor de la bomba de potasio, llamado vonoprazan, que tiene 400 veces más potencia inhibitoria de la secreción ácida y que ha demostrado un aumento en la tasa de erradicación de la infección por *H. pylori* de 10% absoluto respecto al uso de inhibidores de bomba de protones.

En pacientes con contraindicación para el uso de IBP, puede considerarse el uso de otros agentes antisecretores. El uso de anti-H2 o sucralfato, han demostrado ser inferiores en curación de úlcera gástrica respecto a IBP, pero ambos tienen una eficacia similar en tasas de curación de úlcera duodenal, por lo que pueden considerarse en este escenario.

A pesar de la seguridad y eficacia del uso de IBP, algunos pacientes presentan una respuesta inadecuada o desarrollan eventos adversos asociados a estos agentes. Esto puede ser explicado en parte por la variabilidad en la actividad de CYP450, la enzima responsable del metabolismo de los IBP, y los polimorfismos de su gen codificador CYP2C19 y sus fenotipos. Siendo frecuente la presencia de individuos con metabolismo disminuido en población de ascendencia asiática y menos frecuente en occidente, en quienes es más frecuente la prevalencia de un metabolismo aumentado de CYP450.

2. Terapia endoscópica

Se recomienda realizar una nueva endoscopia para la confirmación de la cicatrización de una úlcera gástrica después de 2 a 3 meses del tratamiento o antes si se sospecha un resangrado, lo que permite realizar biopsias para confirmar la ausencia de malignidad y la erradicación de *H. pylori*. No se considera necesario un control endoscópico en el control de UD tratada y asintomática. Para más detalles se recomienda revisar el capítulo de *Hemorragia Digestiva Alta (HDA)*.

3. Cirugía

Está indicada frente al desarrollo de complicaciones no manejables médicamente y/o endoscópicamente, siendo cada vez menos frecuente. En agudo, la HDA masiva, que no es posible de controlar endoscópicamente, es necesario resolverla de urgencia.

En el caso de perforación, es posible el aseo peritoneal y la reparación de la lesión. No hay diferencias entre cirugía abierta *versus* laparoscópica, pero la selección de los pacientes sigue siendo un desafío para los cirujanos.

Pronóstico

En general, con un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado, la UP es de buen pronóstico. Actualmente, se puede obtener una tasa de cicatrización mayor al 95% a las 4 semanas. El punto clave está en la recurrencia: sin tratamiento es del 90% a 1 año, solo con terapia antisecretora la recurrencia es de 70%-80%, con terapia antisecretora de mantención disminuye a un 25%, pero con tratamiento de erradicación de *H. pylori* la recurrencia a 1 año es menor al 2%, por lo que, es fundamental lograr y comprobar esta erradicación.

Referencias

1. Latorre G, Jiménez M, Robles C, et al. Aumento de detección de lesiones gástricas premalignas mediante protocolo Sydney en comparación con biopsias no protocolizadas. *Gastroenterol latinoam* 2016;27(4):207-214.
2. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(7):868-876.
3. Riquelme A. *Gastroenterología y Hepatología Clínica*. Ed. Mediterráneo, Santiago, Chile. 2020 ISBN 978-956-220-424-8.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66(1):6-30.
5. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, et al. The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 2018;pii:S0375-0906(18)30130-7.
6. Sánchez Delgado J, García-Iglesias P, Titó L, et al. Update on the management of *Helicobacter pylori* infection. Position paper from the Catalan Society of Digestology. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(4):272-280.
7. Corral JE, Mera R, Dye CW, Morgan DR. *Helicobacter pylori* recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol* 2017;9(4):184-193.
8. Oshima TM, Horikawa T, Tozawa K, et al. Systematic review with meta-analysis: Vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2018;e12495.
9. Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, et al. Vonoprazan-based regimen is more useful than ppi-based one as first-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:4385161.
10. Freedberg D, Kim L, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-715.

CÁNCER GÁSTRICO

Dres. Fernando Fluxá G. y Pablo Cortés G.

Introducción

La prevalencia de la enfermedad tiene diferencias importantes según áreas geográficas, siendo regiones de Asia como Japón y Singapur países de alta prevalencia, mientras en Latinoamérica destacan Costa Rica y Chile. A pesar de una baja sostenida en la incidencia en los países desarrollados, continúa siendo uno de los cánceres más frecuentes en el mundo y el número de casos nuevos aumenta debido al envejecimiento de la población.

En Chile, los tumores malignos son la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y el adenocarcinoma gástrico (CG) es la primera causa de muerte por tumores malignos en la población general, siendo, además, la primera causa de muerte por cáncer entre los hombres y la tercera causa de muerte entre las mujeres, afectando predominantemente personas mayores de 65 años. La tasa de mortalidad ha presentado una leve disminución, de 19,6 el año 2000 a 18,7 por 100.000 habitantes el año 2011, y en términos absolutos, fallecen alrededor de 3.237 personas (2.146 hombres y 1.091 mujeres) al año en Chile. Un cambio epidemiológico importante en los últimos años es el aumento explosivo en la incidencia de cáncer proximal, “cardial” y la disminución relativa del cáncer gástrico distal (cuerpo y antro). El CG cardinal comparte rasgos demográficos y patológicos con el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico (también de incidencia creciente), de modo que su aumento podría asociarse con el aumento global de la obesidad y la incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Según la clasificación de Lauren, se describen dos subtipos histológicos de adenocarcinoma gástrico: el tipo intestinal y el tipo difuso. El CG de tipo intestinal, se caracteriza por la formación de estructuras glandulares tubulares, presenta una mayor relación con factores ambientales como la infección crónica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), factor etiopatogénico central y la dieta, y es el que ha disminuido más claramente su incidencia en las últimas décadas. La secuencia sugerida por Correa (gastritis por *H. pylori* → atrofia → metaplasia intestinal → displasia → adenocarcinoma) es la hipótesis más aceptada respecto a la carcinogénesis de este tipo de CG. El CG de tipo difuso también se asocia a infección por *H. pylori*, pero no es precedido por lesiones premalignas, es más frecuente en población joven, tiene peor pronóstico y su incidencia se ha mantenido estable las últimas décadas, lo que explica su aumento relativo en la frecuencia global.

Como en otros cánceres, el pronóstico del CG se relaciona directamente con su estadio al momento de su diagnóstico. Cuando la lesión está limitada a la mucosa o submucosa (CG incipiente), el riesgo de compromiso nodal o distancia es virtualmente nulo y la resección quirúrgica o endoscópica permite la curación en más del 90% de los casos. Lamentablemente, en Chile alrededor del 90% de los casos corresponden a cáncer avanzado (compromiso más allá de la submucosa) y la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico presentan metástasis ganglionares. Esto explica que

la sobrevida global no supere el 10% a 5 años. El gran desafío futuro es aumentar el diagnóstico en etapas tempranas, para mejorar el pronóstico de la enfermedad y aprovechar el conocimiento respecto a etiopatogenia, para implementar estrategias efectiva de prevención primaria y secundaria.

Etiopatogenia

Factores ambientales

Helicobacter pylori

Existe suficiente evidencia del rol que tiene la infección por *Helicobacter pylori* en el desarrollo de lesiones precancerosas como gastritis atrófica crónica o metaplasia intestinal gástrica y finalmente en la aparición del cáncer gástrico. Por su importancia y extensión esto se tratará en detalle en el capítulo de *Helicobacter pylori* de este texto.

Dieta

Diversos estudios muestran una asociación entre el consumo de sal y alimentos enlatados y el riesgo de CG, que podría actuar sinérgicamente con *H. pylori*. En 2007, la sal y los alimentos salados fueron clasificados como probables factores de riesgo para el CG. Además, se ha descrito un potencial efecto sinérgico entre la sal y la infección por *H. pylori*.

Las dietas altas en frituras, carnes procesadas (salchichas, tocino, jamón, carne ahumada) y bajas en cítrico, se han asociado con un mayor riesgo de CG en varios estudios epidemiológicos. Existe actualmente una amplia evidencia que el consumo de frutas y hortalizas y dieta alta en fibra constituyen un factor protector contra el CG.

Respecto al consumo de alcohol, no existe evidencia consistente que demuestre asociación con el riesgo de CG. Un estudio europeo sugirió que la ingesta diaria de vino podría ser protectora.

Tabaco

Un metaanálisis con 42 estudios estima que el tabaco aumenta el riesgo de CG en aproximadamente 1,53 veces, siendo el efecto mayor en los hombres.

Obesidad

El exceso de peso corporal se asocia con un mayor riesgo de CG.

Nivel socioeconómico

El riesgo de CG distal es dos veces mayor en poblaciones con nivel socioeconómico bajo. Por el contrario, los CG proximales se han asociado con un mayor nivel socioeconómico.

AINES

El uso regular de AINES se ha asociado inversamente con el riesgo de adenocarcinoma gástrico distal y pareciera haber una interacción entre el uso de AINE y la infección de *H. pylori*.

Virus Epstein-Barr

Se estima que 5% a 10% de los CG en todo el mundo están asociados con EBV, con una presentación clínica patológica característica: mayor predominio masculino, ubicación cardial o en remanente gástrico posquirúrgico, importante infiltración linfocítica, menor frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos, mayor porcentaje del tipo difuso de la clasificación de Lauren y, en algunas series, un pronóstico más favorable.

Condiciones mórbidas predisponentes*Gastritis atrófica*

Puede ser debida a infección por *H. pylori* o autoinmune y se caracteriza por una atrofia progresiva del epitelio glandular con pérdida de células parietales y células principales. La pérdida de las glándulas exocrinas de la mucosa gástrica genera hipoclorhidria y un aumento secundario del pH gástrico, lo cual permite la colonización microbiana y la nitrosación, que es genotóxica. Además, existe una pérdida de células endocrinas, que normalmente secretan factores de crecimiento epidérmico que ayudan a la regeneración del tejido gástrico dañado.

Se describen dos formas, la más común es la multifocal asociada a infección por *H. pylori*, con o sin metaplasia intestinal. Afecta el antro, se extiende progresivamente al cuerpo gástrico y se asocia a mayor riesgo de CG que la atrofia corporal autoinmune. Esta última está asociada a anticuerpos antiparietales y antifactor intrínseco, afecta solo el cuerpo gástrico y se asocia a anemia perniciosa, que determina un mayor riesgo de CG de tipo intestinal, reportándose un aumento de riesgo de 2 a 6 veces, dependiendo del tiempo de duración de la enfermedad y del lugar geográfico. También se asocia con un aumento del riesgo de tumores neuroendocrinos gástricos, presumiblemente debido a la prolongada aclorhidria resultante de la pérdida de células parietales y la hipergastrinemia compensatoria.

Metaplasia intestinal (MI)

Es la forma más común de metaplasia en el estómago y generalmente es consecuencia de la infección por *H. pylori*, aunque puede participar el reflujo biliar e inducida experimentalmente por irradiación. Es más frecuente en los países con mayor incidencia de CG y constituye una lesión precursora de CG tipo intestinal. Un estudio sueco con más de 400 mil pacientes estimó que 1 de cada 39 pacientes con MI desarrollará CG intestinal en 20 años.

Displasia gástrica

Es el siguiente paso en la carcinogénesis gástrica. Se clasifica en bajo (DBG) o alto grado (DAG), según el grado de atipia nuclear y la desorganización arquitectónica mucosa. La tasa de progresión de DBG a CG es muy variable (0 a 23%), mientras la progresión de DAG es muy elevada (60%-85%).

Gastrectomía subtotal

El CG del muñón gástrico es una entidad claramente establecida y corresponde a la aparición de un cáncer en el remanente gástrico después de una gastrectomía

subtotal, cuya causa sería la regurgitación de bilis y jugo pancreático (que es mayor después de una gastrectomía tipo Billroth II). El riesgo de CG aumenta después de 15 a 20 años de la cirugía inicial, por lo que la vigilancia endoscópica (cuyo beneficio es discutido) se recomienda a partir de este período.

Adenomas gástricos

Son proyecciones polipoideas de epitelio glandular neoplásico, de predominio antral y tamaño variable, con potencia maligno, especialmente las lesiones > 2 cm, con depresión central, ulceradas y con patrón vellososo. Siempre se debe reseca toda la lesión y evaluar sistemáticamente la mucosa gástrica requiriendo vigilancia endoscópica posterior.

Enfermedad de Ménétrier

Entidad clínica poco frecuente que se caracteriza por un engrosamiento de los pliegues gástricos, secundario a una hiperplasia de las células mucosas foveolares, frecuentemente asociada con pérdida de proteínas entéricas e hipoalbuminemia. Su etiología es desconocida. Se ha asociado a mayor riesgo de CG, pero la magnitud de este riesgo es incierta y oscila entre 10%-15%. Hasta el momento no hay un tratamiento establecido para esta enfermedad. En aquellos pacientes infectados por *H. pylori* se recomienda su erradicación, con lo cual puede lograrse el control de los síntomas. El manejo quirúrgico se prefiere en los individuos con pérdida no controlable de proteínas, sangrado y con enfermedad localizada cerca del cardias o con displasia, ya que, además, se elimina el riesgo de malignización.

Uso de antisecretorios

Actualmente no existen pruebas claras de que el uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueda causar o acelerar la progresión de atrofia o MI del cuerpo gástrico. Su uso crónico se asocia a hiperplasia de células símil enterocromafines difusa (simple) o lineal/micronodular (focal), cuya relevancia clínica es incierta.

Factores hereditarios

El cáncer gástrico hereditario difuso (CGHD) se asocia a mutaciones del gen E-cadherina (CDH1), que codifica proteínas relacionadas con la adhesión y comunicación intercelular. Se hereda en un patrón autosómico dominante, con alta penetrancia y determina un CG de tipo difuso, invasivo, frecuentemente multifocal, que se caracteriza por su presentación tardía y mal pronóstico en personas jóvenes (edad promedio 38 años). El riesgo acumulativo es de 70% para varones y 56% para las mujeres a los 80 años. Se asocian, además, a riesgo de cáncer de mama antes de los 30 años. Actualmente existe la posibilidad de realizar estudio genético en individuos con sospecha clínica de CGHD y entregar un adecuado consejo genético a los descendientes que incluye, cuando se demuestra una mutación germinal de CDH1, la indicación de gastrectomía total profiláctica entre los 20 y 30 años de edad.

Otras mutaciones potenciales asociadas a CG incluyen el CTNNA1 (el gen para Alfa-catenina), BRCA2 (gen asociado con cáncer de mama y ovario), STK11 (asociado con síndrome de Peutz-Jeghers), SDHB, PRSS1, ATM, MSR1 y PALB2.

Presentación clínica

El CG en sus etapas tempranas es generalmente asintomático, por lo que su detección fuera de un programa de tamizaje es inusual. Un 20% presenta síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas o pérdida de peso, que muchas veces no motivan consulta.

En etapas más avanzadas se observa dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia, náuseas, saciedad temprana y/o disfagia. Cuando está presente, el dolor abdominal tiende a ser epigástrico, vago y leve en etapas tempranas, pero más grave y persistente a medida que avanza la enfermedad.

La hemorragia gastrointestinal oculta, con o sin anemia por déficit de hierro, es más frecuente que la hemorragia manifiesta (melena o hematemesis), que se observa en menos del 20% de los casos.

La disfagia es un síntoma común en CG del estómago proximal o de la unión esofagogástrica, que también puede presentarse como pseudoacalasia, y el síndrome pilórico en tumores distales avanzado. La presencia de masa abdominal palpable es un elemento de mal pronóstico.

Pueden presentarse signos o síntomas de enfermedad metastásica. Las metástasis más frecuentes son en hígado, a menudo multifocales, ganglios linfáticos no regionales o distantes y peritoneo. La afección hepática suele asociarse a elevación de las fosfatasas alcalinas, ictericia o insuficiencia hepática en etapas terminales de la enfermedad.

En el examen físico se deben buscar signos de diseminación linfática, destacando la presencia de la adenopatía supraclavicular izquierda (nódulo de Virchow-Troisier), la adenopatía periumbilical (nódulo Sister Mary Josep) y la adenopatía axilar izquierda (nódulo de Irish).

La diseminación peritoneal se puede expresar clínicamente como ascitis o aumento de tamaño ovárico, generalmente bilateral (tumor de Krukenberg). En el tacto rectal se puede palpar una masa en el fondo de saco de Douglas (tabique rectal de Blumer).

Clasificación

La más importante es la determinada por su extensión local, porque determina el pronóstico y el tratamiento. El CG se clasifica como incipiente (CGI), cuando compromete solo mucosa y submucosa, o CG avanzado, cuando compromete hasta la muscular propia o más allá. Los tumores que no sobrepasan la capa muscular pueden clasificarse como intermedios.

Desde el punto de vista histológico es importante conocer la clasificación de Lauren, que divide las lesiones en las de tipo intestinal y difuso.

Los orígenes son diferentes, pues el adenocarcinoma de tipo intestinal está asociado con gastritis crónica atrófica severa, metaplasia intestinal y displasia, corresponde a los carcinomas bien o moderadamente diferenciados reconociéndose células glandulares parecidas a las intestinales. Aparece en zonas donde existe metaplasia intestinal de tipo incompleto de preferencia en el antro gástrico.

La variedad difuso comprende la variedad infiltrativa, pobremente diferenciado con presencia de células en anillo de sello sin gastritis aparente, se cree que aparece de *novo*.

Los estudios de biología molecular han permitido tener más información respecto a las características biológicas del cáncer gástrico, dejando en evidencia que no es tan sólo una enfermedad, por lo tanto, en el ámbito de las terapias y la respuesta a estas existirán diferencias. Ejemplos de estos estudios son los de *The Cancer Genome Atlas Consortium* (TCGA), que ha propuesto subtipos molecular de adenocarcinomas gástricos que tienen relación con virus de Epstein-Barr (EBV), inestabilidad de microsatélites (MSI), estabilidad genómica (GS) e inestabilidad cromosómica (CIN) [3].

El Asian Cancer Research Group (ACRG) entrega una clasificación alternativa. Esta propuesta estratifica los adenocarcinomas gástricos en tumores con MSI, tumores estables a microsatélites que muestran transición epitelial a mesenquimal (MSS/EMT), tumores MSS con actividad TP53 intacta (MSS/TP53 +) y tumores MSS con pérdida funcional de TP53 (MSS/TP53-).

Todos son estudios complejos que en la práctica clínica no son considerados, sin embargo, en el futuro probablemente de alguna manera serán parte de las decisiones terapéuticas en estos pacientes

Diagnóstico

El método diagnóstico de elección es la endoscopia digestiva alta (EDA), que permite estimar la profundidad de la invasión local, obtener biopsias y determinar con precisión la localización anatómica. Cualquier lesión gástrica sospechosa debe ser biopsiada. La sensibilidad aumenta a medida que aumenta el número de muestras, llegando a $> 98\%$ con la toma de 7 muestras, aunque en CG incipiente generalmente basta con una. Una forma particular de CG avanzado es la “linitis plástica”, que puede ser de difícil diagnóstico endoscópico e histológico, ya que tienden a infiltrar la submucosa y la muscular propia, respetando la mucosa, por lo que las biopsias de la mucosa pueden ser falsamente negativas y el aspecto macroscópico, incluyendo la falta de distensión gástrica y el engrosamiento de los pliegues, es esencial para sospechar este diagnóstico.

Durante las últimas décadas se han desarrollado nuevas tecnologías que mejoran el diagnóstico endoscópico del CG como es la endoscopia de alta definición, la magnificación óptica y la cromoendoscopia electrónica (NBI, FICE-BLI-LCI o I-SCAN), permitiendo caracterizar mejor las lesiones. Sin embargo, la herramienta básica sigue siendo la endoscopia con luz blanca, explorando sistemáticamente el estómago luego de una limpieza y distensión adecuada.

La tomografía axial computada (TAC) es un método diagnóstico de bajo rendimiento en las lesiones tempranas. Las lesiones de 2 o más centímetros y los tumores infiltrativos son más fáciles de identificar con una adecuada distensión gástrica (agua o aire).

Las dos principales modalidades para la detección temprana del CG en población asintomática son la radiografía con bario y la endoscopia digestiva alta. Si bien ambas técnicas no se han comparado directamente, los estudios sugieren que la endoscopia puede ser una prueba más sensible para la detección del CG. En Japón, el cribado poblacional del CG se recomienda para personas mayores de 50 años con radiografía

con bario de doble contraste anualmente o endoscopia digestiva alta cada 2 a 3 años. En Corea, la endoscopia digestiva alta se recomienda cada 2 años para individuos de 40 a 75 años. El intervalo óptimo para el tamizaje endoscópico no se ha establecido en ensayos aleatorios.

Tamizaje y prevención

Prevención primaria

Erradicación de H. pylori

Dada la fuerte asociación entre *H. pylori* y CG se ha propuesto su erradicación como método de prevención primaria, lo que ha demostrado eficacia en poblaciones de alto riesgo. Una revisión sistemática reciente (Ford et al., Gut 2020) muestra que reduce la incidencia de y la mortalidad por CG (RR de 0,57 y 0,61, respectivamente), con NNT de 72.

La reducción del riesgo de CG es mayor en pacientes sin lesiones premalignas gástricas (atrofia y/o MI). Sin embargo, el beneficio se aprecia aún en presencia de MI extensa o CG tratado. El estudio referido muestra una significativa reducción en la incidencia de CG metacrónico (RR 0,49; NNT de 21).

Prevención secundaria

Búsqueda y seguimiento de lesiones premalignas

En países con incidencia alta o moderadamente alta de CG, como Chile, toda EDA debe incluir la búsqueda de *H. pylori* (test de ureasa o biopsias) y evaluar la presencia de lesiones premalignas (atrofia y MI). Esto permite realizar prevención primaria (al erradicar *H. pylori*) y categorizar el riesgo futuro de CG.

En Japón y Corea la EDA convencional con luz blanca parece suficiente para reconocer y evaluar la extensión de las lesiones premalignas (clasificación de Kimura-Takemoto), pero estos resultados no han sido reproducidos en Occidente. La endoscopia realizada mediante cromoscopia electrónica, con o sin magnificación, aumenta la certeza diagnóstica, pero requiere experiencia y validación. Debido a esto, múltiples consensos recomiendan realizar la detección y clasificación de lesiones premalignas gástricas mediante la evaluación histológica sistematizada de la mucosa.

El consenso de la Asociación Chilena de Endoscopia Digestiva (ACHED, 2014), recomienda el protocolo de Sydney (2 biopsias de antro, una de ángulo y 2 de cuerpo) en todo paciente mayor de 40 años, con antecedentes familiares de cáncer gástrico o con imagen endoscópica sugerente de lesiones premalignas, para categorizar el riesgo de CG según la extensión e intensidad de la atrofia gástrica o MI (sistema OLGA/OLGIM; Tablas 1 y 2). En los pacientes sin antecedentes familiares de CG, sin infección por *H. pylori* y sin atrofia gástrica o MI (OLGA/OLGIM = 0) el riesgo futuro de CG es virtualmente nulo, de manera que no justifican seguimiento endoscópico (Tabla 3). Aún en regiones con alta frecuencia de CG (como la Araucanía)

**Tabla 1. Etapificación del riesgo de cáncer gástrico según histología:
Sistema OLGA (*Operative link for gastritis assessment*)**

		Cuerpo			
		No atrofia (Puntaje 0)	Atrofia leve (Puntaje 1)	Atrofia moderada (Puntaje 2)	Atrofia intensa (Puntaje 3)
A N T R O	No atrofia (Puntaje 0) (incluyendo incisura angularis)	Etapa 0	Etapa I	Etapa II	Etapa II
	Atrofia leve (Puntaje 1) (incluyendo incisura angularis)	Etapa I	Etapa I	Etapa II	Etapa III
	Atrofia moderada (Puntaje 2) (incluyendo incisura angularis)	Etapa II	Etapa II	Etapa III	Etapa IV
	Atrofia intensa (Puntaje 3) (incluyendo incisura angularis)	Etapa III	Etapa III	Etapa IV	Etapa IV

**Tabla 2. Etapificación del riesgo de cáncer gástrico según histología:
Sistema OLGIM (*Operative link on gastric intestinal assessment*)**

		Cuerpo			
		No MI (Puntaje 0)	MI leve (Puntaje 1)	MI moderada (Puntaje 2)	MI intensa (Puntaje 3)
A N T R O	No MI (Puntaje 0) (incluyendo incisura angularis)	Etapa 0	Etapa I	Etapa II	Etapa II
	MI leve (Puntaje 1) (incluyendo incisura angularis)	Etapa I	Etapa I	Etapa II	Etapa III
	MI moderada (Puntaje 2) (incluyendo incisura angularis)	Etapa II	Etapa II	Etapa III	Etapa IV
	MI intensa (Puntaje 3) (incluyendo incisura angularis)	Etapa III	Etapa III	Etapa IV	Etapa IV

Tabla 3. Programa de tamizaje endoscópico ACHED

Grupo	Intervalo de control
OLGA/OLGIM 0 <i>H. pylori</i> (-)	No justifica control (sale del programa)
OLGA/OLGIM 0 <i>H. pylori</i> (-), familiar directo con CG	EDA cada 5 años
OLGA/OLGIM 0 <i>H. pylori</i> (+)	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM I - II	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM III - IV	EDA anual
DBG sin lesión focal detectable	EDA anual
DAG sin lesión focal detectable	EDA cada 6 meses

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

este grupo comprende más del 50% de los pacientes sometidos a EDA. Una adecuada categorización del riesgo futuro de CG es esencial para optimizar el acceso a la EDA y el diagnóstico precoz del CG.

Seguimiento endoscópico de lesiones premalignas

El intervalo de seguimiento debe ajustarse al riesgo estimado de CG considerando la presencia de lesiones premalignas, el antecedente familiar de CG y el éxito o no en la erradicación de *H. pylori* (Tabla 3). Si bien no existen estudios controlados que demuestren beneficios en mortalidad, el seguimiento endoscópico permite detectar más casos de CG y en estadios más precoces. Rugge y cols. (Gut 2018) en un seguimiento a corto plazo (5 años) demostraron que, en el seguimiento de 1.755 pacientes categorizados mediante OLGA, solo el grupo con atrofia intensa y extensa (OLGA III y IV) presentó lesiones neoplásicas, todas incipientes.

Aun cuando existe acuerdo respecto al seguimiento de las lesiones preneoplásicas, no están claros los intervalos óptimo. En la Tabla 3 se presentan las recomendaciones de la ACHED. Es probable que estos intervalos sean modificados en el futuro, a medida que se acumula información relevante respecto al riesgo de CG en cada subgrupo.

Etapificación del CG

Una vez confirmado el diagnóstico se debe estudiar la diseminación del tumor y etapificar al paciente, para decidir la terapia más adecuada.

En Occidente se utiliza el sistema TNM, que caracteriza el tumor (T), los ganglios linfáticos (N) y las metástasis a distancia (M). T es dependiente de la profundidad de la invasión tumoral y no del tamaño y N se basa en el número total de ganglios linfáticos comprometidos. La TAC de tórax, abdomen y pelvis es el mejor método para la etapificación, ya que permite detectar metástasis, ascitis o ganglios a distancia, aunque tiene limitaciones en detectar metástasis peritoneales < 5 mm y no es capaz de evaluar con precisión la profundidad de la invasión del tumor primario (T) ni diferenciar adenopatías inflamatorias o neoplásicas (N) en adenopatías muy pequeñas (< 0,8 cm). La sensibilidad y especificidad del TAC para metástasis ganglionares fluctúa entre 65%-97% y 49%-90%, respectivamente.

La ultrasonografía endoscópica (EUS) es el mejor método para evaluar la profundidad tumoral (T), especialmente en tumores en etapas tempranas (T1), en donde la sensibilidad y especificidad para distinguir T1 de T2 alcanza 85% y 90%, respectivamente. Para la detección de adenopatías metastásicas (N), la sensibilidad y especificidad son 83% y 67%, respectivamente, solo levemente superior al TAC. Una ventaja adicional es la posibilidad de biopsiar ganglios sospechosos, mejorando así la precisión diagnóstica. En CGI, la evaluación endoscópica es capaz de determinar la ausencia de compromiso submucoso en la mayoría de los casos, de modo que la EUS, poco disponible y de alto costo, se utiliza selectivamente, en caso de duda.

La tomografía de emisión de positrones, asociada a TAC (PET/CT), puede ser útil para confirmar el compromiso maligno de la linfadenopatía detectada por la TAC, pero los falsos negativos son frecuentes, especialmente en los CG de tipo difuso carcinomas de anillo de sello y no está indicado su uso rutinario.

Finalmente, dentro de las herramientas de etapificación se debe considerar la exploración laparoscópica, que permite la visualización directa del hígado, los ganglios linfáticos, el peritoneo y realizar citología peritoneal, pudiendo evitar una laparotomía innecesaria en hasta el 50% de los pacientes. Está especialmente indicada en pacientes considerados para terapia neoadyuvante.

Tratamiento del cáncer gástrico incipiente

El principal avance de los últimos años es la posibilidad de resultados curativos con técnicas menos invasivas como la resección endoscópica y la cirugía laparoscópica.

El fundamento de estas terapias es que los pacientes con CGI que compromete la capa mucosa (T1a) tiene un riesgo de metástasis ganglionar que no supera el 3%, y cuando el compromiso es de la submucosa (T1b) este porcentaje asciende hasta 15%-20%, dependiendo de la profundidad de la invasión.

Los criterios actuales de la Sociedad Japonesa de Endoscopia (criterios extendidos) para definir los pacientes con CGI candidatos a resección endoscópica son:

- 1) Adenocarcinomas bien diferenciados intramucosos, sin infiltración linfovascular y menores de 3 cm de diámetro, independientemente de la presencia de ulceración.
- 2) Adenocarcinomas bien diferenciados intramucosos, sin infiltración linfovascular y sin ulceración, independientemente del tamaño.
- 3) Carcinoma intramucoso indiferenciado sin infiltración linfovascular, sin úlcera y de tamaño inferior a 2 cm.
- 4) Adenocarcinoma bien diferenciado con infiltración submucosa menor de 500 μ m (sm1), sin invasión linfovascular y menor de 3 cm de diámetro.

La resección endoscópica del CGI puede lograrse mediante 2 técnicas: La resección mucosa endoscópica (EMR) y la disección submucosa endoscópica (ESD). La ESD se ha transformado en la técnica de elección, ya que permite reseccionar lesiones de cualquier tamaño y obtiene R0 con mayor frecuencia, aunque es técnicamente más demandante, requiere de un mayor entrenamiento endoscópico y tiene una mayor tasa de complicaciones que la EMR. Las complicaciones más comunes de la ESD son el sangrado tardío (6% en series japonesas) y la perforación gástrica (4%-5%), que en la mayoría de los casos se manejan endoscópicamente. Se ha reportado supervivencia total a 5 años de 96,2% y sobrevida libre de enfermedad del 100%, lo que es comparable a la gastrectomía, con las considerables ventajas de un procedimiento mínimamente invasivo.

Tratamiento del cáncer gástrico avanzado

La extirpación completa del tumor y los ganglios linfáticos regionales representa la mejor oportunidad de supervivencia a largo plazo en un paciente con CG avanzado. La exploración abdominal con intención curativa debe llevarse a cabo a menos que exista evidencia inequívoca de enfermedad diseminada o existan contraindicaciones médicas para la cirugía.

Lamentablemente, el 50% de los pacientes ya tienen una enfermedad incurable al momento del diagnóstico. Las cifras publicadas muestran que la operabilidad global en Chile del CG es del 35%, con una reseccabilidad del 66%.

La lesiones del estómago proximal (tercio superior) se tratan mediante gastrectomía total, mientras que la gastrectomía distal (gastrectomía subtotal) parece ser suficiente para lesiones gástricas distales (dos tercios inferiores), ambas con resección de ganglios linfáticos regionales. Los pacientes con lesiones grandes o infiltrantes (linitis plástica) pueden requerir gastrectomía total, independiente de la ubicación.

Gastrectomía abierta versus laparoscópica

Varios metaanálisis han concluido que la cirugía laparoscópica reduce la pérdida de sangre intraoperatoria, el dolor posoperatorio, la duración de la estadía hospitalaria y logra extirpar un número similar de ganglios linfáticos en comparación con la cirugía abierta. Un metaanálisis reciente concluye que las tasas de supervivencia global a 5 años, la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia específica de la enfermedad no es significativamente diferente con la cirugía laparoscópica en comparación con la cirugía abierta. Sin embargo, se requieren más datos y a más largo plazo antes de que la cirugía laparoscópica pueda considerarse oncológicamente equivalente a cirugía abierta en el tratamiento del CG avanzado.

Tratamiento adyuvante y neoadyuvante en cáncer gástrico

En la población occidental, la tasa de supervivencia a cinco años para los pacientes con CG gástrico en etapa I completamente reseccados es de aproximadamente 70% a 75%, mientras que se reduce a 35% o menos en etapa II en adelante, por lo cual se han hecho esfuerzos para mejorar estas cifras recurriendo a terapias adyuvantes (posoperatorias) y neoadyuvantes (preoperatorias) con diversos esquemas de quimioterapia y/o radioterapia.

Quimioterapia (QT) adyuvante

Más de 30 ensayos aleatorios han comparado la QT adyuvante con cirugía sola en el CG reseccable, con resultados variables. En los últimos metaanálisis se concluye una reducción del riesgo de muerte en 15% para el grupo con quimioterapia. Actualmente la quimioterapia adyuvante se recomienda para cualquier estadio T con enfermedad N1 (incluyendo T1N1-estadio IB) y para los pacientes con T3N0 (etapa IIA) en adelante.

Quimioterapia neoadyuvante/perioperatoria

La QT neoadyuvante pretende reducir un tumor localmente avanzado (“*downstaging*”) y mejorar las posibilidades de resección curativa. El estudio más grande (MAGIC) que comparó cirugía sola *versus* cirugía más quimioterapia perioperatoria concluyó que la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fueron significativamente superiores en el grupo con QT (23 *versus* 36%). Estos datos han sido confirmados en un metaanálisis reciente y han conducido a la adopción de QT perioperatoria para el tratamiento del CG en gran parte de Europa y otras partes del mundo occidental.

Referencias

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
2. Birkman EM, Mansuri N, Kurki S, et al. Gastric Cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics. *Virchows Arch* 2018;472(3):369-382.
3. Rollan A, Cortés P, Calvo A, et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. *Rev Med Chile* 2014;142:1181-1192.
4. Necula L, Matei L, Dragu D, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(17):2029-2044.
5. Yeh J, Hur C, Ward Z, et al. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2016;65:563-574.
6. Petryszyn P, Chappelle N, Matysiak. Budnik. Gastric Cancer: Where are we Heading? *Dig Dis.* 2020;38(4):280-285.
7. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016;28:3-15.
8. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2020;69(12):2113-2121.
9. El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, et al. Personalized surgery for gastric adenocarcinoma: A meta-analysis of D1 *versus* D2 Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1820-1827.
10. Xiong B, Cheng Y, Ma L, Zhang C. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest* 2014;32:272-284.
11. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis *Gut* 2020;69:2113-2121.
12. Rugge M, Genta RM, Fassan M, et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1621-1628.

LINFOMA MALT GÁSTRICO

Dras. Macarena Larraín S. y Tamara Pérez J.

Definición

Los linfomas gástricos primarios, corresponden al 5% de las neoplasias gástricas primarias. El estómago es el sitio más frecuente de linfoma extranodal. Los subtipos histológicos frecuentes son el linfoma de células B de zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y el linfoma difuso de células B grandes. El linfoma MALT gástrico se origina desde el tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), es usualmente un linfoma de bajo grado, multifocal, indolente y frecuentemente se presenta en etapas tempranas. El linfoma MALT es una neoplasia fuertemente asociada a la infección por *Helicobacter pylori* (HP), por lo que en la mayoría de los casos su tratamiento depende principalmente de la presencia o ausencia de la infección por HP.

Epidemiología

Los linfomas de células B de la zona marginal, representan entre el 5%-15% de todos los linfomas No Hodgkin (LNH) en el mundo occidental. El linfoma MALT es el más común de los linfomas de la zona marginal, representando dos tercios de estos y el 40% de los linfomas gástricos. La edad media de presentación es de 60 años. Los linfomas MALT gástricos son una neoplasia infrecuente, con una incidencia en Europa de 0,3-0,8 casos por 100.000 habitantes. Esta incidencia, similar en ambos sexos, varía dependiendo de la prevalencia de HP en la población. En Chile, estudios muestran que de los LNH, un 25% fueron linfomas extranodales y de estos el tracto gastrointestinal es la localización más frecuente (38%), siendo el estómago el sitio anatómico más comúnmente involucrado (74% de los casos). La sobrevida a 10 años fue de un 63%, inferior a lo reportado en la literatura internacional.

Etiopatogenia

Factores ambientales, enfermedades autoinmunes y agentes infecciosos, podrían tener un rol en el desarrollo de los linfomas de la zona marginal. Los folículos linfáticos no se encuentran en el tejido gástrico normal, estos aparecen en respuesta a un proceso inflamatorio crónico microbiano o autoinmune, pudiendo originarse a partir de las células B que proliferarán y darán origen al MALT. Se ha demostrado que la gastritis asociada a HP es la principal causa de desarrollo de MALT en la mucosa gástrica. Cada paciente infectado tiene el riesgo potencial de desarrollar un linfoma MALT gástrico, sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de infección por HP en la población, existe una baja incidencia de linfoma gástrico, por lo que ciertas condiciones ambientales, microbianas o genéticas son necesarias para el desarrollo de la neoplasia. Cepas de HP que expresan proteínas CagA+, han sido relacionadas

con el desarrollo de linfoma gástrico. La presentación antigénica ocurriría luego de la infección por HP, seguido de activación de células T, proliferación de células B y formación de folículos linfoides. Los folículos gástricos son similares a los encontrados en las placas de Peyer del íleon terminal y estos se distinguen por estar organizados con un centro de centroblastos y centrocitocitos, rodeados por células B. El desarrollo de linfoma MALT sigue un proceso secuencial en el cual la infección crónica microbiana o autoinmunidad, genera una respuesta inmune e inflamatoria, que mantiene una población dinámica de células en un microambiente con un incremento en el riesgo del daño genómico. Estas células B logran ciertas propiedades inmunológicas y/o cambios genéticos, pudiendo tener ventajas de crecimiento y expansión clonal. Las respuestas inmunes e inflamatorias son también críticas para sostener el crecimiento y supervivencia de las células B transformadas. La respuesta inmune genera una red de señalización de linfocitos B, como también de células T, células dendríticas y células linfoides innatas que junto con factores de crecimiento y citoquinas son vitales para las células B transformadas. Existen 4 translocaciones cromosomales principales en este tipo de linfoma: t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(1;14)(p22;q32) y (t3;14)(p14.1;q32). La translocación más común es la t(11;18)(q21;q21) encontrándose en cerca del 30% de los casos de linfoma MALT gástrico. Esta translocación resulta en la fusión de genes API-2 y MALT-1. El API-2 es un inhibidor de la apoptosis y MALT-1 está involucrada en la activación de NF-κB. La fusión de API-2 con MALT-1 activaría NFκB, y esta activación en forma desregulada induce la génesis tumoral. Los linfomas MALT con esta translocación no responden bien a la terapia antibiótica. Aproximadamente 10% de los linfomas MALT gástricos ocurren en forma independiente de la infección por HP. La patogénesis de este tipo de neoplasias es poco clara, no obstante algunos autores señalan que la t(11;18)(q21;q21) es más frecuente en este grupo, mientras que otros artículos señalan que la infección por bacterias distintas al HP, tendrían un rol etiopatogénico en estos casos.

Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos, el linfoma MALT es una enfermedad indolente, con síntomas inespecíficos tales como dispepsia, epigastralgia, náuseas, anorexia, dolor dorsal y anemia. Síntomas de alarma como la baja de peso o sangrado gastrointestinal son poco frecuentes y la perforación gástrica es excepcional. Los síntomas B (fiebre, diaforesis, pérdida de peso) también son poco frecuentes. El examen físico, en etapas tempranas es normal y en etapas avanzadas se presenta como masa palpable y adenopatías periféricas. Son poco frecuentes las alteraciones de laboratorio, los niveles séricos de LDH (lactato deshidrogenasa) y b2-microglobulinas son usualmente normales.

Diagnóstico

El diagnóstico debe basarse en la nueva clasificación de la WHO 2017 y requiere una endoscopia digestiva alta con biopsias adecuadas de la lesión. La localización

más frecuente es el antro, pero puede presentarse en cualquier parte del estómago. Los hallazgos endoscópicos son inespecíficos pudiendo ser encontrados en otras patologías, siendo los más frecuentes úlceras (45%) y mucosa nodular (30%). Por lo que la biopsia es fundamental para realizar el diagnóstico. Las características endoscópicas del linfoma MALT se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características endoscópicas del linfoma MALT gástrico

Característica endoscópica	Aspecto endoscópico de linfoma
Erosiones/úlceras únicas o múltiples	Ulcerativo
Masa polipoide o irregular	Exofítico
Pliegues gástricos engrosados/mucosa nodular	Hipertrófico
Múltiples hemorragias mucosas petequeiales	Petequial hemorrágico
Ausencia de lesiones macroscópicas	Normal
Combinación de patrones	Mixto

Debido a que la enfermedad es frecuentemente multifocal, las biopsias deben tomarse de áreas con lesiones y normales, incluido el antro, las curvaturas mayor y menor y el fondo. Se debe tomar un mínimo de 10 muestras de las lesiones visibles y al menos 2 biopsias de cada sitio del estómago con mucosa macroscópicamente normal. La toma de biopsias utilizando pinza jumbo, asa, o toma de biopsia sobre biopsia, pueden aumentar el rendimiento diagnóstico. En casos necesarios se obtendrá biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (EUS) o la resección submucosa endoscópica, proporcionando un campo diagnóstico mayor. Debe comprobarse la infección por HP (*ver capítulo infección por HP*) con al menos dos métodos diagnósticos para considerar a un paciente como no infectado. El diagnóstico de linfoma MALT se basa en criterios histológicos y la presencia de marcadores de células B evaluados por inmunohistoquímica. La histología muestra contenido polimorfo celular, células “centrocíticas like” y centros germinales reactivos. Una característica histológica clave del linfoma MALT de bajo grado es la presencia de un denso infiltrado linfoide de linfocitos de pequeño o mediano tamaño, que invaden y destruyen las glándulas gástricas, formando “lesiones linfoepiteliales”, muy características, pero no patognomónicas, ya que pueden observarse en otros tipos de linfomas. El inmuno-fenotipo de las células B de la zona marginal, expresa pan-B antígeno CD19, CD20 y CD79a y falta de la expresión de CD5, CD10, CD23 y ciclina D1. La expresión aberrante de CD43 apoya el diagnóstico de linfoma MALT frente a condiciones no neoplásicas como la gastritis crónica. Ensayos de reacción de polimerasa en cadena (PCR) son útiles para documentar la monoclonalidad de los tumores junto con técnicas de hibridación *in situ*. El principal diagnóstico diferencial del linfoma MALT es la gastritis crónica severa, por lo que es esencial un cuidadoso examen de la biopsia con hematoxilina eosina. En la gastritis crónica no se encuentran lesiones linfoepiteliales. Cuando se encuentran células grandes se debe plantear el diagnóstico diferencial con linfoma difuso de células grandes B, la

tinción Ki-67 puede ayudar en el diagnóstico. También debe considerarse el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, el que puede presentarse de manera sincrónica con el linfoma MALT.

Estudios de extensión y sistemas de estadificación

La estadificación del linfoma MALT gástrico requiere una exploración física, exámenes de laboratorio que incluyan hemograma, coagulación, bioquímica, función renal y hepática. Además de la determinación de niveles de LDH y $\beta 2$ -microglobulina. También hay que verificar el estado de ciertas infecciones que pueden tener un impacto en el tratamiento como el virus de la hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana. A su vez en todos los casos debe solicitarse TAC de tórax, abdomen y pelvis. Dado que la afectación de la médula ósea es infrecuente la biopsia medular no sería necesaria para la estadificación de pacientes con linfadenopatía regional negativa. La EUS permite determinar la profundidad de la infiltración en la pared gástrica, además de evaluar los ganglios linfáticos perigástricos. La utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) y el F18-Fluorodesoxiglucosa PET (F-FDG PET) ha sido controversial, un metaanálisis con 376 pacientes demostró que los linfoma MALT son positivos en un 71% de los casos para F-FDG PET. El análisis por subgrupos de localización demostró que el linfoma MALT gástrico tiene una tasa de detección de 62%, siendo mayor en los pacientes que muestran úlcera gástrica o lesiones protruidas en la endoscopia, que en los sujetos con cambios mínimos o sin hallazgos macroscópicos. El estadio locorregional es esencial para definir el tratamiento y evaluar el pronóstico de los pacientes. Existen varios sistemas de clasificación del linfoma MALT. Tanto la clasificación de Lugano, como el sistema de Ann Arbor han sido ampliamente utilizados, siendo este último el que recomiendan las guías chilenas GES para el manejo del linfoma en personas mayores de 15 años. En estas clasificaciones las etapas tempranas (etapa I/II de Lugano o IE/IIIE Ann Arbor) corresponden a lesiones confinadas al tracto gastrointestinal que pueden o no tener compromiso nodal. No existe la etapa III en Lugano y la etapa avanzada (etapa IV de Lugano y IIIIE/IVIE de Ann Arbor) corresponde a una enfermedad diseminada extranodal o con afección nodal supradiafragmática. En la Tabla 2 se comparan los distintos sistemas de etapificación.

Tratamiento, seguimiento y pronóstico

En el linfoma MALT localizado y positivo para HP (Lugano I/II o Ann Arbor IE/IIIE), el tratamiento inicial debe ser la erradicación. La tasa de remisión completa del linfoma tras la erradicación de HP varía, dependiendo del estadio de la enfermedad: 70%-100% cuando la afectación está limitada a la mucosa, 25%-50% si está limitada a la submucosa, 20%-35% cuando hay invasión de la *muscularis* o serosa e incluso menor si hay afectación ganglionar locorregional. El tiempo necesario para obtener la remisión es variable, desde pocas semanas hasta más de un año. Se requiere de dos en-

doscopias de seguimiento secuenciales sin linfoma, para asumir la remisión completa, ya que existe la posibilidad de un error de muestreo en las biopsias endoscópicas. En pacientes en quienes se logra la remisión endoscópica y la erradicación del HP, pero con persistencia del linfoma en la histología se sugiere esperar al menos 12 meses antes de iniciar otro tratamiento. Estudios de seguimientos moleculares, posterior a los antibióticos muestra frecuentemente la persistencia de células B monoclonales posterior a la regresión histológica del linfoma. Este grupo sólo debe ser tratado si hay recidiva endoscópica y/o histológica. Para el tratamiento de erradicación de HP (*ver capítulo infección por HP*).

No existe consenso respecto al seguimiento endoscópico. Algunos autores sugieren el primer control a los 3-6 meses con múltiples biopsias luego de haber completado el tratamiento exitoso, con controles posteriores cada 4-6 meses hasta la remisión histológica completa. Luego durante los 2 primeros años, realizar un control semestral y luego anual. Cerca del 20%-30% falla al tratamiento de erradicación para el HP o recaen del linfoma durante el seguimiento. La histología debe ser revisada cuidadosamente al tiempo de confirmar la presencia de linfoma de MALT y se debe descartar un linfoma más agresivo como el linfoma difuso de células B grandes. El momento para plantear un tratamiento de segunda línea es incierto, ya que la remisión histológica completa puede tardar 3 años. Algunos autores consideran de 12 a 18 meses luego de la erradicación de HP para indicar una terapia de segunda línea. Los tumores que demuestran translocación t(11;18) en general, no responden a terapia de erradicación. Por lo que otras alternativas como la radioterapia (RT) logran altas tasas de remisión-histológica con sobrevida libre de enfermedad a 5

Tabla 2. Estadio de linfoma MALT gástrico comparando distintos sistemas de etapificación

Sistema de Lugano	Sistema de París	Estadio Ann Arbor	Extensión tumoral
Estadio I: Confinado al tracto gastrointestinal	T1mN0M0	IE	Mucosa
	T1smN0M0	IE	Submucosa
	T2N0M0	IE	Muscular propia
	T3N0M0	IE	Serosa
Estadio II: Extensión abdominal II1: compromiso ganglios locales II2: ganglios a distancia	T1-3N1M0	IIIE	Nodos linfáticos perigástricos
	T1-3N2M0	IIIE	Nodos linfáticos a distancia
Estadio IIE: Extensión a serosa hasta órganos o tejidos adyacentes	T4N0-2M0	IIIE	Invasión de órganos adyacentes con o sin compromiso de ganglios abdominales
Estadio IV: Compromiso extranodal diseminado o compromiso ganglio supradiaphragmático	T1-4N3M0	IIIE	Ganglios linfáticos extraabdominales y/o sitios gastrointestinales no continuos o sitios no gastrointestinales
	T1-4N0-3M1	IVE	Médula ósea no evaluada
	T1-4N0-3M2	IVE	Médula ósea no comprometida
	T1-4N0-3M0-2 BX	IVE	Médula ósea comprometida
	T1-4N0-3M0-2 B0	IVE	Médula ósea comprometida
	T1-4N0-3M2 B1	IVE	Médula ósea comprometida

años de 97% y con bajas tasas de recaída (5%), pero mayor potencial de complicaciones. La cirugía no ha logrado mejores resultados que terapias menos invasivas, puede perjudicar la calidad de vida, y ya no tiene un papel en el tratamiento inicial del linfoma de MALT.

El grupo de estudio internacional de linfoma extranodal desarrolló un índice pronóstico específico, llamado MALT-IPI (índice pronóstico internacional linfoma MALT). En este estudio un 42% de los pacientes presentaron un linfoma MALT gástrico. El índice MALT-IPI, utiliza tres parámetros clínicos (edad ≥ 70 años, estadio Ann Arbor III o IV y elevación de LDH) y permite la discriminación en tres grupos de pacientes: bajo, intermedio y alto riesgo (correspondientes a las presencia de 0, 1 o ≥ 2 factores respectivamente). Las tasas de supervivencia a 5 años libres de recidiva fueron, 70%, 56% y 29% respectivamente, durante un seguimiento de 7,4 años. El linfoma MALT localizado es a menudo multifocal dentro del órgano involucrado, lo que no refleja una enfermedad diseminada. Sólo un cuarto de los casos tienen una presentación con una enfermedad diseminada, siendo menos frecuente en el linfoma MALT gástrico (13%). El pulmón se ha reportado como el lugar más frecuentemente afectado, seguido por el territorio de cabeza y cuello. La infiltración de la médula ósea es casi inexistente. Los pacientes con recaída de linfoma MALT tienen una supervivencia a 5 años de 80%-90%. Las opciones de tratamiento incluyen RT localizada para enfermedad confinada al estómago o nodos perigástricos y quimioterapia para aquellos en etapa avanzada (Lugano IV, Ann Arbor IIIE-IVE). En pacientes HP (-) se puede plantear el tratamiento de erradicación, ya que podría existir la posibilidad de un falso negativo o la infección por otras especies de *Helicobacter*. En aquellos casos en que no hay regresión del linfoma tras valoración endoscópica 2 a 3 meses desde el tratamiento, se debe considerar la RT con intención curativa. La RT presenta altos porcentajes de respuesta global y completa (100% y 98%, respectivamente), menor toxicidad y alto porcentaje de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (94%-98% y 77%-94%, respectivamente). Existen otros tratamientos como la inmunoterapia (rituximab, bortezomib) y la quimioterapia (ciclofosfamida, clorambucilo, cladribina, fludarabina, mitoxantrona y oxaliplato), los que se reservan para pacientes que no responden o recurren, posterior a la radioterapia y en aquellos con etapas avanzadas. La eficacia del rituximab en combinación con clorambucilo ha sido bien tolerada, mejora la tasa de respuesta completa y la supervivencia libre de enfermedad en comparación de ambos como monoterapia. Un estudio en fase II mostró que la combinación de rituximab y bendamustina ha sido beneficioso, incluyendo los casos de traslocación t(11;18), presentando la mayoría de los pacientes una remisión completa luego de 4 ciclos.

Referencias

1. Li H, Collins R. Gastrointestinal Lymphomas. En Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Elsevier. 10ª Ed. Vol 1: págs. 471-86.
2. Peña C, Russo M, Martínez V, Cabrera ME. Extranodal lymphomas in the public health system in Chile: Analysis of 1251 patients from the National Adult Cancer Program. *Hematol Oncol.* 2019;37(1):47-53.

3. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and a follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:17-29.
4. Thieblemont C, Zucca E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(1-2):109-117.
5. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017;130(12):1409-1417.
6. Treglia G, Zucca E, Sadeghi R, et al. Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with marginal zone lymphoma of MALT type: a meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2015;33(3):113-124.
7. Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Bare)*. 2019;152(2):65-71.
8. Sugizaki K, Tari A, Kitadai Y, Oda I, et al. Anti-*Helicobacter pylori* therapy in localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A prospective, nationwide, multicenter study in Japan. *Helicobacter*. 2018;23(2):e12474.
9. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;130(15):1772-1774.
10. Zucca E, Conconi A, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil *Versus* Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1905-1912.

— TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL —

Dres. Franco Orellana G. y Rodrigo Mansilla V.

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST (*GastroIntestinal Stromal Tumors*) corresponden a tumores originados a partir de las células intersticiales de Cajal, ubicadas en los plexos mientéricos de la pared gastrointestinal y se les considera neoplasias potencialmente malignas.

Representan el 0,2% de los tumores gastrointestinales y tienen una incidencia reportada de 10-15 casos/millón de habitantes/año. Afecta a hombres y mujeres en similar proporción, con una mediana que oscila entre 55 y 65 años.

Los GIST son causados en gran parte por mutaciones oncogénicas en el receptor de tirosina quinasa c-KIT (CD117) y/o en el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas- α (PDGFR- α) condicionando una proliferación celular no regulada. Aproximadamente del 10% al 30% de los GIST tienen un curso clínico maligno. Los GIST pequeños con un índice mitótico bajo, rara vez muestran un curso maligno con metástasis, aunque hay reportes de casos con curso maligno.

Aproximadamente en 10% de los GIST no presentan ninguna de las mutaciones más frecuentes, siendo considerados tumores de “tipo salvaje” (WT) (Wild Type). Los GIST WT se caracterizan por presentarse en edades más precoces y ser resistentes al tratamiento convencional (como el imatinib) y pueden asociarse a síndromes tumorales (neurofibromatosis tipo 1, triada de Carney y el síndrome de Carney Stratakis).

Manifestaciones clínicas

Los GIST frecuentemente cursan de manera asintomática, especialmente en etapas precoces, constituyendo un hallazgo endoscópico o radiológico. En los casos sintomáticos, las manifestaciones clínicas se relacionan con la localización y el tamaño del tumor; dolor abdominal, hemorragia digestiva, masa abdominal, baja de peso, náuseas y/o anemia.

Pueden encontrarse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, pero son más frecuentes en estómago (51%) e intestino delgado (36%). Otros sitios son colorrectales (6%), esófago (1%) y omento/mesenterio (5%).

Presentan frecuentemente diseminación metastásica a hígado y/o peritoneo, rara vez a ganglios linfáticos regionales y prácticamente nunca a pulmón, salvo los GIST WT.

Factores pronósticos

En la actualidad, los GIST no se clasifican en benignos ni malignos, sino que están estratificados por su riesgo clínico de malignidad: muy bajo, bajo, intermedio

o alto. Se hace una evaluación de riesgo considerando diversos factores pronósticos, donde los principales son: tamaño tumoral, localización y actividad mitótica en la pieza operatoria, establecidos en la clasificación de riesgo de la AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*) (Tabla 1). Los GIST gástricos tienen mejor pronóstico que los de intestino delgado o recto. Otros factores para considerar, especialmente para la recidiva posresección, son rotura del tumor (antes o durante la cirugía) y la no obtención de bordes quirúrgicos adecuados.

Tabla 1. Clasificación de riesgo de GIST primario (criterios AFIP) para recurrencia o metástasis poscirugía

Parámetros tumorales		Riesgo de enfermedad progresiva (%) de acuerdo al sitio de origen			
Índice mitótico	Tamaño	Estómago	Yeyuno/íleon	Duodeno	Recto
≤ 5 por 50 campos aumento mayor	≤ 2 cm	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	> 2 - < 5 cm	Muy Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	> 5 - < 10 cm	Bajo	Intermedio	Alto*	Alto
	> 10 cm	Intermedio	Alto	Alto	Alto
> 5 por 50 campos aumento mayor	≤ 2 cm	Ninguno	Alto	Datos insuficientes	Alto
	> 2 - < 5 cm	Intermedio	Alto	Alto	Alto
	> 5 - < 10 cm	Alto	Alto	Alto	Alto
	> 10 cm	Alto	Alto	Alto	Alto

Adaptado de Miettinen y Lasota, 2006. Los datos se basan en el seguimiento a largo plazo de 1.055 gástricos, 629 intestino delgado, 144 duodenales y 111 GIST rectal (Miettinen et al. 2001, 2005 y 2006).

Estudio diagnóstico

Endoscopia digestiva alta

Los GISTs se encuentran con frecuencia durante la endoscopia digestiva alta con luz blanca. El principal hallazgo endoscópico de los GIST es común a todos: lesión elevada de superficie lisa cubierta con mucosa de aspecto normal. Por lo tanto, el examen endoscópico proporciona información insuficiente para el diagnóstico diferencial de lesiones subepiteliales. Los bordes irregulares, la ulceración y/o el crecimiento durante el seguimiento endoscópico se consideran características clínicamente malignas en la endoscopia. Los GIST suelen ser duros y el signo del cojín es negativo. Cuando los GIST aumentan de tamaño, se puede observar una ulceración en la parte superior del tumor. Las biopsias endoscópicas en general no logran obtener material adecuado para su diagnóstico.

Endosonografía

La endosonografía (USE) es una prueba clave para el diagnóstico diferencial de toda lesión subepitelial digestiva, porque proporciona imágenes tomográficas de alta

resolución utilizando ultrasonidos de alta frecuencia. La USE proporciona la siguiente información con respecto a los GIST: 1) la capa de la pared gastrointestinal de la que se origina (dentro de la capa submucosa, en continuidad con la muscularis propia o fuera de la pared); 2) la naturaleza de la lesión (líquido, grasa, tumor sólido o vaso sanguíneo); 3) el tamaño real de la lesión a partir de una imagen transversal. Por tanto, la USE es la modalidad más segura y útil para el diagnóstico diferencial y el seguimiento de estas lesiones. La USE permite el diagnóstico concluyente utilizando únicamente hallazgos ecográficos, como lipomas (masas muy ecoicas), quistes (masas anecoicas), compresión extraluminal por órganos o lesiones normales circundantes y várices.

Según informes anteriores, las posibles características de la USE de alto riesgo para los GIST son un tamaño > 2 cm, bordes irregulares, patrones ecográficos heterogéneos, espacios anecoicos, focos ecogénicos y crecimiento durante el seguimiento. Sin embargo, reportes señalan que el tamaño del tumor y las características de la USE no se pueden utilizar para predecir preoperatoriamente el riesgo de malignidad de los GIST gástricos de tamaño mediano (2-5 cm). En la actualidad, parece difícil estimar el riesgo de malignidad de los GIST de < 5 cm mediante sólo USE.

El hallazgo de una masa sólida hipoeicoica por USE también se observa en tumores malignos como el linfoma, el cáncer metastásico, el tumor neuroendocrino y en enfermedades benignas como el leiomioma, el neurinoma y un páncreas aberrante. Es difícil distinguir entre estas lesiones utilizando únicamente los hallazgos de la USE. La precisión del diagnóstico diferencial de lesiones subepiteliales mediante USE oscila entre el 45,5% y el 48%, por lo que se requiere de biopsia con aguja fina mediante USE (USE-PAAF) para un diagnóstico definitivo antes de la cirugía o quimioterapia. La USE-PAAF tiene un rendimiento diagnóstico de 60%-70% para lesiones > 1 cm.

La biopsia percutánea no es recomendable, debido al riesgo de hemorragia y de diseminación tumoral intraabdominal.

Técnicas de imágenes

Al momento del diagnóstico menos del 5% de los GIST son metastásicos y la mitad de ellos puede recidivar a pesar de la terapia 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 la 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 la densidad tumoral, los que pueden ser más precoces. La resonancia magnética (RM) puede ser mejor que la TAC en la evaluación de metástasis hepáticas. La tomografía por emisión de positrones es un método útil para la detección de respuesta temprana a la terapia antineoplásica y como una herramienta de apoyo al TAC en casos de interpretación compleja.

En resumen, la aproximación diagnóstica de los GIST con frecuencia inicialmente es incidental y depende principalmente de su ubicación y tamaño. Por ello los pacientes deberían contar, en su estudio diagnóstico, con un examen endoscópico alto o bajo

dependiendo de la ubicación del GIST, con un TAC y con una endosonografía para caracterizar la lesión y eventual obtención de material para estudio citológico y/o histológico según el tamaño y características del GIST.

Tratamiento

La toma de decisiones respecto al tratamiento de un paciente con GIST, involucra la evaluación de diversos factores, especialmente el tamaño tumoral, si se trata de una enfermedad localizada o metastásica, la factibilidad de resección quirúrgica y la condición general del paciente. Es fundamental 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.

La principal estrategia de tratamiento para los GIST confirmados inmunohistológicamente es la siguiente:

- 1) La resección quirúrgica es la primera opción para los GIST reseccables sin metástasis mayores de 2 cm.
- 2) Cualquier tamaño sintomático (ej.: HDA) o el que estando en seguimiento crece.
- 3) La administración de inhibidores de la tirosina quinasa como el imatinib es el enfoque principal para los GIST irreseccables, metastásicos, recurrentes o como neoadyuvancia.

El objetivo de la cirugía es lograr la resección R0 en la mayor medida posible. No se recomienda la disección de los ganglios linfáticos, excepto cuando se sospecha clínicamente de metástasis en los ganglios linfáticos; la mayoría de las metástasis de GIST son metástasis hepáticas o siembra peritoneal, y la metástasis en los ganglios linfáticos es extremadamente rara. Por lo tanto, se recomienda la resección en cuña o segmentaria con preservación anatómica y funcional de los órganos y mantenimiento de una buena calidad de vida después de la cirugía. Estudios previos han demostrado que la resección laparoscópica es factible y segura para los GIST gástricos y es menos invasiva que la cirugía abierta tradicional, con resultados oncológicos similares.

Otras técnicas mínimamente invasivas, como la resección endoscópica submucosa, la resección endoscópica de espesor total y la cirugía cooperativa endoscópica-laparoscópica han mostrado recientemente buenos resultados clínicos; sin embargo, todavía no hay estudios suficientes sobre su seguridad a largo plazo, y todavía se encuentran en niveles de investigación clínica.

El seguimiento de lesiones gástricas < 20 mm (mini-GIST) debería ser con endosonografía, a intervalo de 6-12 meses inicialmente y luego anualmente por 5 años. En los micro-GIST (< 10 mm) la conducta de controlar, incluso cada 3 años, con USE no ha mostrado ser costo-efectiva.

Por otro lado, la introducción de imatinib (inhibidor de tirosina quinasa de primera línea) ha mejorado drásticamente el tratamiento de los GIST, prolongando la supervi-

vencia libre de recurrencia después de la cirugía y extendiendo la supervivencia general en casos metastásicos o irresecables. Se recomienda tres años de terapia adyuvante con imatinib para los pacientes con GIST de alto riesgo sometidos a resección macroscópica completa del tumor (R0 y R1) porque mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de recidiva. Sunitinib (inhibidor de tirosina quinasa de segunda línea) y regorafenib (inhibidor de multiquinasa de tercera línea) pueden usarse en GIST avanzados después del fracaso del tratamiento con imatinib. Sin embargo, es difícil obtener una cura permanente mediante inhibidores de tirosina quinasa. Por tanto, el diagnóstico precoz (GIST tempranos sin metástasis) con resección quirúrgica es la única forma promisoriosa de obtener la curación completa.

Enfermedad inoperable o metastásica

Representa la indicación más tradicional y establecida de uso de imatinib en GIST. En la enfermedad metastásica debiera mantenerse indefinidamente o hasta evidenciar progresión. En caso de intolerancia o resistencia al imatinib, e idealmente contando con análisis mutacional, sunitinib, regorafenib y sorafenib, pueden representar alternativas. Masitinib podría ser una opción en GIST-WT, con resultados preliminares promisorios.

Seguimiento

La tasa de detección de GIST pequeños ha aumentado continuamente con los avances en la endoscopia. Sin embargo, la vigilancia y el tratamiento de los GIST menores de 2 cm es controversial o carece de enfoques basados en la evidencia. La mayoría de los GIST pequeños se descubren de manera incidental y suelen mostrar un curso clínico benigno. Por el contrario, la discriminación estricta entre GIST benignos y malignos se considera muy difícil utilizando exámenes clínicos y patológicos. Es por esto que las guías de GIST de la Sociedad Europea de Oncología Médica, la Sociedad Japonesa y la Sociedad China de Oncología Clínica recomiendan la resección quirúrgica cuando una lesión subepitelial se diagnostica inmunohistológicamente como un GIST, incluso cuando es menor de 2 cm.

Por el contrario, las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* recomiendan que los GIST pequeños de < 2 cm puedan ser seguidos periódicamente por USE cuando carecen de características de alto riesgo que incluyen un borde irregular, espacios quísticos, ulceración, focos ecogénicos y heterogeneidad. Aunque se ha reportado que los GIST ≤ 2 cm son metastásicos con una frecuencia baja, es deseable en estos casos un diagnóstico con biopsia precoz y una resección precoz con seguimiento posoperatorio.

Es importante, por lo tanto, que los gastroenterólogos consideren intervenciones tempranas como la USE para las lesiones subepiteliales detectadas de manera incidental. La realización activa de la USE es eficaz incluso para lesiones de ≤ 2 cm para garantizar la detección precoz de masas sólidas hipoeoicas sospechosas de GIST.

En la actualidad, se recomienda que los GIST < 1 cm se sometan a un seguimiento de USE periódica (cada 6 meses o 1 año), porque la USE-PAAF para lesiones de este tamaño es técnicamente difícil.

Estos enfoques agresivos para el diagnóstico y el tratamiento temprano de GIST pequeños, similares a los enfoques para el cáncer del tracto gastrointestinal, parecen ser la única forma prometedora de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

Referencias

1. Bufadel ME. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). *Gastroenterol latinoam* 2012;23:54-57.
2. Soreide K, Sandvik O, Soreide J, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016;40:39-46.
3. Nishida T, Goto O, Raut C, Yahagi N. Diagnostic and treatment strategy for small gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2016;122:3110-3118.
4. Franco M, Schulz R, Maluf-Filho F. Opinion: How to manage subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract? *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:1262-1267.
5. Wada R, Arai H, Kure S, et al. "Wild type" GIST: clinicopathological features and clinical practice. *Pathol Int* 2016;66:431-437.
6. Demetri G, von Mehren M, Antonescu C, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(Suppl 2):S1-41.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Sem Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
8. The ESMO Guidelines Committee would like to publish the following corrections to manuscripts published in 2014. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v174-7. doi: 10.1093/annonc/mdv204. Epub 2015 Jul 21. Erratum for: *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9. Erratum for: *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii102-12. Erratum for: *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii113-23.
9. Cameron S, Beham A, Schildhaus H. Current standard and future perspectives in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Digestion* 2017;95:262-268.
10. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, Otani Y, Shimada Y, Takahashi F, Kubota T; GIST Guideline Subcommittee. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol.* 2008;13:416-430.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: soft tissue sarcoma, version 1. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf.
12. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 14;24(26):2806-2817.
13. Keung EZ, Raut CP. Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Clin North Am.* 2017;97(2):437-452.

ENFERMEDAD CELÍACA

Dres. Juan Carlos Weitz V. y Ernesto Guiraldes C.

Definición

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica crónica mediada por inmunidad y gatillada por la ingestión de gliadina –la proteína del trigo– así como por prolaminas relacionadas con ésta, en individuos genéticamente predispuestos. Gluten es la denominación general utilizada para las proteínas que se encuentran en los cereales: trigo, cebada y centeno.

La EC se caracteriza por cursar con una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, de las cuales la enteropatía está siempre presente; por presentar anticuerpos específicos circulantes, y porque los individuos que la padecen manifiestan los haplotipos DQ2 y/o DQ8 del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA).

Las últimas décadas han sido testigo de significativos cambios en la historia natural, diagnóstico y manifestaciones clínicas de la enfermedad. Actualmente se realizan más diagnósticos y se identifican más sujetos con formas no típicas de EC. Existe también evidencia de un real aumento en la prevalencia e incidencia de la EC. Sin embargo, aún cuando no se conocen con certeza el o los factores de este aumento, éste (estos) con toda probabilidad está(n) relacionado(s) con factores ambientales que pueden promover la pérdida de tolerancia al gluten dietético. Entre otros, se postulan las características distintivas de la microbiota temprana del individuo, ciertos agentes infecciosos como rotavirus, reovirus y adenovirus contraídos durante la primera infancia, así como el uso de antibióticos. Ellos aparecen como probables factores que conferirían a un individuo un mayor riesgo de desarrollar EC. Se ha hipotetizado que el microbioma sirve como mediador entre algunos de los factores mencionados (genéticos y ambientales) y la EC.

Epidemiología

La EC es una de las enfermedades autoinmunes más comunes que afectan a la humanidad; con una prevalencia de 0,5% a 1,5% de la población, aunque con una gran dispersión de cifras, de acuerdo a las regiones geográficas reportadas, como también a la modalidad de obtención de los datos. Es más alta en regiones donde coinciden una elevada frecuencia de HLA-DQ2 (o la suma de DQ2 y DQ8) y un alto consumo de trigo. En Latinoamérica la prevalencia varía de 0,46% a 0,64%; en Chile, se la calcula en ~0,6%.

Una característica de la EC que influye en los estudios epidemiológicos publicados es que una proporción importante de los sujetos que la sufren, no llegan a ser diagnosticados. El reciente aumento observado de adoptar estilos de vida caracterizados por consumo de productos sin gluten en la dieta, por parte de la población general, también es posible que distorsione las verdaderas prevalencias de la condición,

especialmente en grupos de mayores ingresos, que son quienes más comúnmente adhieren a esta moda.

La incidencia reportada de EC es mayor en mujeres que en hombres. Existen subgrupos en que la EC es más prevalente que en la población general, como son los familiares de 1.^{er} grado de los celíacos (5% a 15%) y quienes padecen de ciertas patologías como diabetes mellitus tipo I; tiroiditis autoinmune; trisomía 21; síndrome de Turner y otras entidades de naturaleza autoinmune.

Factores genéticos

La EC posee un fuerte componente genético. Los genes de histocompatibilidad HLA-DQ2 y DQ8, tienen un rol relevante: están presentes en aproximadamente 98% de los casos de EC *versus* 25% a 35% de la población general. Las proteínas codificadas por estos genes son expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno. La presencia de al menos 1 de estos haplotipos es necesaria, pero insuficiente para el desarrollo de la EC: solamente 3% de estos individuos predispuestos desarrollan eventualmente EC. Es claro entonces que en la predisposición definitiva a la EC están implicados también genes no HLA, cuyo rol está en estudio y de los cuales se han descrito al menos un centenar.

La presencia del genotipo HLA-DQ2/HLA-DQ8 en las células presentadoras de antígenos, es crucial para la cascada de eventos que se desencadenarán tras la exposición de la mucosa intestinal al gluten.

Patogenia

La EC es un trastorno multifactorial complejo en el que intervienen tanto la inmunidad innata como la adaptativa. La toxicidad del trigo en la EC reside en la fracción proteica del gluten denominada gliadina, y la toxicidad de los otros cereales resulta de las prolaminas, cuya composición es parecida a la gliadina. Los péptidos del gluten pueden instigar en el huésped respuestas en su inmunidad innata, así como en la adaptativa, las que se asemejan a las desencadenadas por microorganismos potencialmente patógenos. Al ser estos péptidos ricos en prolina y glutaminas, resultan particularmente resistentes a las proteasas del tracto gastrointestinal y, por otra parte, constituyen un sustrato muy adecuado para la acción de la enzima transglutaminasa tisular intestinal (TG2), todo lo cual permite a la larga la reactividad de los péptidos nombrados con los linfocitos T CD4⁺ de la mucosa.

La inmunidad innata es determinante en iniciar el proceso que lleva a EC: los péptidos del gluten pueden inducir un aumento inmediato de la permeabilidad intestinal, lo que los faculta a que puedan cruzar la barrera intestinal y hacerse manifiestos en el polo basolateral de los enterocitos. Dicha respuesta innata produce aumento de la secreción de citoquinas, como la interleuquina (IL)-15 y el interferón alfa, los que actúan a su vez a las células dendríticas y a los linfocitos intraepiteliales.

A la sobreexpresión del complejo interleuquina 15 (IL-15) por parte de los en-

terocitos, se agrega la colaboración entre este complejo y el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Este fenómeno predispone a los efectos adversos de péptidos específicos de la gliadina, los que determinan un aumento de la proliferación de los enterocitos en las criptas y posiblemente también una acentuación del debilitamiento de las uniones herméticas (*tight junctions*) del epitelio. Por otra parte, las señales de estrés inducidas en el contexto de la actividad innata también activan a los linfocitos intraepiteliales del tipo *natural killer*, los que son citotóxicos contra los enterocitos.

Por su parte, los péptidos inmunogénicos del gluten una vez ingresados a la lámina *propria*, experimentan un proceso de deamidación postranslacional, catalizado por la TG2, la cual ha sido liberada tras el daño tisular inducido por la respuesta de los linfocitos T frente a los péptidos no digeridos del gluten. Tanto las células dendríticas, que han sido estimuladas a su vez por la IL-15, como los macrófagos, y probablemente también los enterocitos que expresan el complejo HLA clase II, intervienen en la presentación de los antígenos derivados del gluten, a los linfocitos T CD4+, proceso muy eficaz, que está restringido a las células que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Los linfocitos así activados experimentan proliferación y, además, promueven una respuesta Th1 manifestada como una cascada inflamatoria con liberación, por parte de células de la lámina *propria*, de metaloproteinasas y otros mediadores que inducen hiperplasia de criptas y daño de las vellosidades. A causa de esta convergencia de eventos, se desarrolla una respuesta inflamatoria generalizada en la mucosa del intestino delgado, a la que se añade una remodelación del tejido, que lleva al característico fenotipo entérico de la EC, consistente en hipertrofia de las criptas, hipotrofia/atrofia de las vellosidades, aumento de los linfocitos intraepiteliales e infiltración del corion con células inflamatorias.

Factores de riesgo y prevención

Actualmente no es posible realizar prevención primaria de EC. Por ahora, el principal predictor individual de riesgo de EC es el haplotipo HLA. En términos de la calidad de la evidencia disponible, no se pueden hacer recomendaciones definitivas respecto al momento de introducción del gluten o la óptima duración de la lactancia materna para la prevención de la EC. Una introducción tardía del gluten en la dieta no evita la enfermedad, pero pareciera demorar su comienzo y posiblemente su gravedad inicial.

Estudios realizados en ciertos grupos de pacientes sugieren que una temprana introducción del gluten, asociada a lactancia materna de corta duración, parece conferir un riesgo mayor de subsecuente aparición de EC. Es probable también que la cantidad consumida de gluten, más que el momento de su introducción, sea un factor más importante en cuanto a determinar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Diversas sociedades científicas han emitido propuestas diferentes en la última década, que han tendido a liberalizar la edad recomendada de introducción del gluten en la infancia.

Es probable que la vacunación precoz contra rotavirus reduzca el riesgo de EC en individuos expuestos al gluten tempranamente en el curso de su vida. La microbiota intestinal aparece actualmente como un elemento clave para investigar nuevas estrategias preventivas de la EC.

Manifestaciones clínicas

La EC puede manifestarse a cualquier edad y su espectro clínico es muy amplio, desde síntomas mínimos o variaciones del laboratorio (anemia crónica, osteopenia, etc.), pasando por diarrea crónica con baja de peso y signos carenciales, hasta la denominada “crisis celíaca”. Las formas graves de EC, sin embargo, han disminuido en forma marcada en los últimos años.

Presentación en niños

Actualmente las formas de presentación de la EC en niños difieren de aquellas que eran clásicas en la literatura y práctica pediátricas. En la mayoría de los lactantes y preescolares menores, la EC se sigue presentando más “clásicamente”, con diarrea crónica, vómitos, distensión abdominal, anorexia, irritabilidad, desnutrición progresiva y, como secuela, retardo del crecimiento en pacientes no tratados oportunamente. Sin embargo, el debut de las manifestaciones de la enfermedad tiende actualmente a ser más tardío. Asimismo, la presentación no clásica o “atípica” es más frecuente que antaño. Este último hecho está condicionando globalmente un subdiagnóstico de la EC, debido a que los clínicos no la reconocen oportunamente. Así, no es infrecuente encontrar manifestaciones aisladas, extraintestinales, como forma de presentación de EC, como: talla baja, pubertad retardada, disminución de la mineralización ósea, fatigabilidad excesiva o anemia por déficit de hierro. En el ámbito digestivo, la presencia de constipación con dolor y distensión abdominal puede ocurrir, alternándose con diarrea intermitente.

Respecto a otras manifestaciones extraintestinales, ocasionalmente algunas neurológicas o neuropsiquiátricas específicas constituyen la presentación dominante, como es el caso de la depresión, las neuropatías periféricas o un tipo de epilepsia asociada a calcificaciones bilaterales en lóbulos occipitales. En ocasiones, la hipertransaminasemia aislada, expresión de una hepatitis “criptogénica”, conduce al diagnóstico de EC. Otras formas de presentación incluyen: alopecia areata, aftas orales recurrentes y manifestaciones odontológicas como hipoplasia marcada del esmalte. La dermatitis herpetiforme es una condición dermatológica dependiente de gluten que se manifiesta como erupción pruriginosa simétrica consistente en vesículas herpetiformes con depósitos subepidérmicos granulares de IgA y que tiene evolución crónica. Al menos el 90% de estos pacientes tienen una histopatología de intestino delgado con características de EC.

Presentación en adultos

Los pacientes pueden presentar síntomas digestivos y extradigestivos:

Síntomas digestivos

Predominan náuseas y vómitos, meteorismo, dolor abdominal recurrente, diarrea intermitente de larga data sin baja de peso, diarrea crónica de meses e incluso años, acompañada o no de baja de peso y signos carenciales. Es importante mencionar que 10% de los pacientes celíacos tiene sobrepeso y alrededor de 5% refiere constipación crónica; ambas condiciones no invalidan sospechar la EC.

Síntomas extradigestivos

Pueden acompañar o no a los digestivos y que según el sistema afectado se pueden clasificar en:

Metabólicos o generales: Baja de peso, edemas, calambres, astenia, adinamia e irritabilidad

Dermatológicos y de mucosas: Queilosis, aftas recurrentes, glositis, alopecia, psoriasis, vitiligo y dermatitis herpetiforme.

Endocrinológicos: Hipo o hipertiroidismo, infertilidad, abortos a repetición, osteopenia y osteoporosis.

Neuropsiquiátricos: Cefalea, migraña, neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, miositis, epilepsia, ansiedad y depresión.

Alteraciones del laboratorio: Anemia crónica por déficit de hierro o mixta, alteraciones de la coagulación y, en 20%-40% de los pacientes celíacos, elevación de transaminasas

Diagnóstico

En todos los grupos de edad, es fundamental que el paciente esté ingiriendo una dieta con gluten en el momento del estudio serológico y del histológico, para evitar así los falsos negativos.

Estudio de la EC en niños

La ESPGHAN ha emitido un conjunto de recomendaciones para estudio de posible EC en niños que incluyen: utilizar para el “*screening*” inicial, la combinación de IgA sérica total y anticuerpos de clase IgA contra transglutaminasa 2 (AT) y formular el diagnóstico sin biopsia sólo en niños en que los valores de AT sérica de la clase IgA excedan en 10 o más veces el límite superior de lo normal y en que los anticuerpos antiendomiso sean también positivos. En todos los demás casos, recomienda realizar biopsia intestinal diagnóstica, es decir, en niños con AT positivos, pero con títulos más bajos (< 10 veces el límite superior de lo normal), para disminuir el riesgo de los diagnósticos falsos positivos.

Estudio de la EC en adultos

Ante la sospecha de EC se debe solicitar siempre en primer lugar el estudio serológico y posteriormente una endoscopia con biopsias de duodeno.

Estudio serológico

Las determinaciones más utilizadas son: anticuerpos antiendomiso de la clase IgA (AE), anticuerpos antitransglutaminasa (AT) de la clase IgA y la antigliadina deamidada de la clase IgA (AGD). Las tres tienen alta sensibilidad y los AE mayor

especificidad.

Se debe solicitar una de estas técnicas, idealmente AT, además de nivel de IgA sérica, pues en casos de déficit de IgA, el resultado será un falso negativo. En pacientes con déficit de IgA sérica, se recomienda solicitar AT o AGD de la clase IgG.

La importancia de solicitar la serología en el momento del diagnóstico inicial es que sirve de base para la evaluación posterior del paciente en cuanto al cumplimiento de la dieta sin gluten, ya que en estas técnicas los valores de anticuerpos se negativizan al cumplirla y se positivizan al ingerir gluten, pero con cierta latencia. En algunos pacientes la latencia es muy larga pudiendo prolongarse por más de un año.

Estudio endoscópico e histológico

El paciente sospechoso, manteniendo una dieta con gluten, debe ser sometido a endoscopia y toma de al menos 4 biopsias de la segunda porción de duodeno y 1 o 2 del bulbo duodenal. La confirmación del diagnóstico se basa en el hallazgo de atrofia de la mucosa duodenal.

En la Tabla 1 se describen comparativamente las clasificaciones de Marsh-Oberhuber y la de Corazza-Villanacci.

Tabla 1 Clasificaciones histológicas

Clasificación	Marsh-Oberhuber	Corazza-Villanacci
Marsh 0	Mucosa normal y arquitectura vellositaria conservada	Normal
Marsh I	Mucosa normal y arquitectura vellositaria conservada. Aumento de linfocitos intraepiteliales	Grado A
Marsh II	Similar a la anterior, pero con aumento de profundidad de criptas y aumento de división celular en ellas	Grado A
Marsh III A	Atrofia parcial de vellosidades. Vellosidades acortadas y romas Leve infiltración linfocítica. Criptas alargadas hiperplásticas	Grado B1
Marsh III B	Atrofia subtotal de vellosidades Atrofia de vellosidades, pero aún reconocibles. Criptas alargadas con células epiteliales inmaduras	Grado B1
Marsh III C	Atrofia vellositaria total Pérdida completa de vellosidades Criptas severamente hiperplásticas y con infiltrado inflamatorio	Grado B2
Marsh IV	Atrofia total de vellosidades Criptas de profundidad normal, pero hipoplásticas	

La interpretación de estas clasificaciones debe correlacionarse con la clínica.

El tipo I de Marsh o linfocitosis intraepitelial (grado A de Corazza), es muy inespecífico y puede ser secundario a distintas patologías. La etapa II de Marsh es muy infrecuente.

En todos los grados de Marsh III (Corazza B1 y B2) se observa atrofia vellositaria que es el sello de la enfermedad. En estos grados generalmente existe muy buena correlación entre histología, clínica y serología. El tipo IV de Marsh (no considerado en Corazza) es extremadamente infrecuente.

Se debe recalcar que un aspecto endoscópico normal de la mucosa duodenal no garantiza biopsias sin lesiones y que la sola detección de estas alteraciones macroscópicas no reemplaza el estudio histológico.

La indicación de uso de la cápsula endoscópica o enteroscopia, se debe reservar para casos de difícil diagnóstico, EC refractaria o para detectar complicaciones como la yeyunitis ulcerativa o neoplasias del intestino delgado.

Estudio genético

La solicitud de tipificación de HLA DQ2 y DQ8 se reserva para individuos en que existe discordancia clínica con el laboratorio, en casos de dudas diagnósticas o estudio familiar. La interpretación de los resultados es fundamental, pues la negatividad de ellos virtualmente indica que el paciente no es celíaco (valor predictivo negativo 99%). Como se ha mencionado antes, la sola presencia de estos HLA, que ocurre en sobre 25% de población general, no constituye diagnóstico de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento consiste en indicar una dieta libre de gluten de por vida. 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 en las páginas *web* de la Fundación Convivir (www.fundacionconvivir.cl) y COACEL (www.coacel.cl).

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, zinc, vitamina D, multivitamínicos, etc.

Seguimiento

Una vez diagnosticado, el paciente debe someterse a control médico, que incluya serología, a los seis meses de haber iniciado dieta sin gluten, para verificar el cumplimiento de ésta. En el control, no es necesario practicar endoscopia con biopsias, pues la normalización de la mucosa puede demorar hasta un año o más; en cambio los anticuerpos se negativizan antes que la normalización histológica.

Una vez que la enfermedad esté “controlada”, es decir el paciente tenga serología negativa (que denota que no ha habido consumo de alimentos con gluten), éste debe controlarse con su médico tratante al menos una vez al año y realizarse pruebas de laboratorio básico: hemograma, perfil bioquímico, hepático, pruebas tiroideas, etc.,

así como anticuerpos AT o AE. Si el estudio serológico es negativo, el paciente debe controlarse al año siguiente; si es positivo, significa que existe trasgresión alimentaria voluntaria o involuntaria, la que debe investigarse exhaustivamente y ser corregida.

Estudio del grupo familiar

Los familiares directos deben ser estudiados con la serología correspondiente y si ella es positiva, deben ser sometidos a biopsias de duodeno para proceder a confirmar la EC.

No existe consenso de cuándo estudiar a hijos de pacientes celíacos, pero se sugiere que al menos en ellos se practiquen dos estudios serológicos en su vida: el primero, después del primer año de vida y con al menos 6 meses de consumo de dieta que contenga gluten.

Otras condiciones ligadas al trigo y gluten

Intolerancia al gluten no celíaca

Esta patología es más frecuente en mujeres entre la 3ª y 4ª década. El gluten, y/o los ATIs (amylase-trypsin inhibitors, proteínas solubles en agua) y fructanos (carbohidratos, polisacáridos y oligosacáridos), presentes en el trigo, pueden ser los gatillantes de este cuadro. Los pacientes, luego de horas o días de ingerir gluten, presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, etc., acompañados o no de cefalea, fatiga, mialgias, *rash* cutáneo, etc., los que desaparecen al retirar esta proteína de su dieta. Se plantea este diagnóstico una vez que se ha descartado que el paciente sea celíaco o alérgico al trigo. El tratamiento es la dieta sin gluten y el pronóstico es bueno.

Alergia al trigo

Es una alergia alimentaria, más frecuente en niños, que se caracteriza por la mediación de linfocitos T helper 2, que activan reacciones mediadas y no mediadas por IgE. Las manifestaciones clínicas son náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea, prurito, urticaria, obstrucción bronquial, etc. que se producen dentro de 2 h luego de ingerir, inhalar o tener contacto con productos derivados del trigo. El diagnóstico se apoya en las manifestaciones clínicas, un *prick* test y los niveles altos de IgE específica. El tratamiento se basa en evitar la exposición a proteínas del trigo vía gastrointestinal, cutánea o respiratoria.

Referencias

1. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. Mayo Clin Proc 2019;94:2556-2571.
2. Singh P, Arora A, Strand T, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review

- and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823-836.
3. Bai J, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:755-68. (<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceeliac-disease-spanish-2016.pdf>).
 4. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J* 2019;7:583-613.
 5. Volta U, De Giorgio R, Caio G, Uhde M, Manfredini R, Alaadini A. Non-Celiac Wheat Sensitivity: An Immune-Mediated Condition with Systemic Manifestations. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48:165-82.
 6. Sander SD, Andersen N, Murray JA, Karlstad Ø, Husby S, Stordal K. Association Between Antibiotics in the First Year of Life and Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2019; 156:2217-29.
 7. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2021;160:63-75.
 8. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17:142.
 9. Schiapatti A, Savioli J, Vernerio M, et al. Pitfalls in the Diagnosis of Coeliac Disease and Gluten-Related Disorders. *Nutrients.* 2020;12(6):1711.
 10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:141-156.

PARASITOSIS INTESTINALES

Dr. Juan Carlos Weitz V.

Epidemiología

La prevalencia de las parasitosis intestinales está estrechamente ligada al nivel socioeconómico, el saneamiento ambiental, el tratamiento de las aguas, etc.

En las últimas décadas nuestro país ha ido mejorando en forma importante estos parámetros, lo que ha llevado a que el enfoque de las parasitosis se centra en algunos aspectos bien definidos: bolsones rurales o no, con malas condiciones básicas (especialmente por falta de agua potable); la gran inmigración, especialmente de regiones tropicales que son portadores de agentes no habituales en Chile; los viajeros al extranjero así como turistas de distintas zonas del mundo; el cambio de los hábitos culinarios (ingesta de alimentos crudos) y los pacientes inmunocomprometidos, ya sea adquirida o por tratamiento inmunosupresor, en los que las parasitosis pueden ser el punto de partida de la sospecha de esta condición.

En este capítulo se desarrollarán las principales parasitosis intestinales en forma esquemática dividiéndolas en protozoosis y helmintiasis, abordando desde la clínica hasta su tratamiento.

Al final del capítulo se expone la importancia de las parasitosis en la diarrea del viajero y el problema de la falta de fármacos en nuestro medio para tratar a los pacientes.

Clínica

Protozoosis

1. Amebiasis

La infección por *Entamoeba histolytica* es de baja prevalencia en nuestro medio.

La forma de presentación más frecuente es la diarrea aguda y menos de un tercio de los casos refieren disentería. Muy raras son las formas extraintestinales (absceso hepático). Esta infección no es más frecuente en inmunocomprometidos.

2. Balantidiasis

Infección infrecuente que se manifiesta con diarrea intermitente y ocasionalmente disentería. El cerdo es el reservorio de *Balantidium coli*, por lo que los antecedentes epidemiológicos son fundamentales.

3. Blastocistosis

Blastocystis hominis no es un protozoo sino un alga marrón. Aparentemente capaz de producir cuadros de diarrea aguda y raramente crónica. Se recomienda tratar si no existe otro agente en las deposiciones.

4. *Cryptosporidiosis*

Es importante causa parasitaria de diarrea aguda en niños y adultos. En inmunocomprometidos provoca diarrea crónica severa, en ocasiones con malabsorción y manifestaciones extraintestinales (vía biliar, páncreas, pulmones). Muy importante la búsqueda en pacientes con VIH/Sida y diarrea.

5. *Cyclosporiasis*

Cyclospora cayetanensis provoca fundamentalmente diarrea aguda, pero en nuestro medio debe buscarse en diarrea del viajero prolongada. En inmunocomprometidos la clínica es similar a la de cryptosporidiosis, pero es infrecuente el compromiso extraintestinal.

6. *Cystoisosporosis (Isosporosis)*

Cystoisospora belli infecta el intestino delgado provocando diarrea aguda severa en inmunocompetentes, acompañada de eosinofilia en la mayoría de los casos. En inmunocomprometidos provoca diarrea crónica e incluso compromiso de vía biliar en pacientes con VIH/Sida.

7. *Giardiasis*

Giardia duodenalis infecta el intestino delgado y provoca diarrea aguda en niños y adultos. Ocasionalmente diarrea prolongada y crónica. Es importante su prevalencia en jardines infantiles. No es un problema mayor en inmunocomprometidos.

8. *Sarcocystosis*

Es infrecuente. Se adquiere al ingerir carne de vacuno o de cerdo insuficientemente cocida. Provoca diarrea aguda de variable intensidad.

9. *Comensales*

Es un grupo de protozoos no patógenos que pueden detectarse en el examen parasitológico: *Entamoeba coli*, *Iodamoeba bütschlii*, *Chilomastix mesnili* y *Trichomonas hominis*.

Helmintiasis

1. *Anisakiasis*

Infección por larvas de *Anisakis* o *Pseudoterranova* tras ingesta de pescado crudo o insuficientemente cocido. Estas larvas se pueden incrustar en la mucosa gástrica y muy rara vez en la pared intestinal, ocasionando dolor intenso, vómitos y puede complicarse de íleo o perforación intestinal. Lo más frecuente es la eliminación de la larva por la boca o con vómitos. Esta afección ha aumentado en Chile por el mayor consumo de pescado crudo.

2. *Ascariasis*

De mayor prevalencia en niños de áreas rurales del país. La clínica está determinada por la etapa de su ciclo vital: síntomas respiratorios (ciclo pulmonar) o digestivos

inespecíficos. Una rara complicación que se observa en adultos es la obstrucción de vía biliar y pancreática.

3. *Difilobotriasis*

Se adquiere al consumir pescados crudos o insuficientemente cocidos de agua dulce (*D. latum* y *D. dendriticum*) y muy raro, del mar (*D. pacificum*). Los síntomas son inespecíficos y anemia megaloblástica ocurre en 3% de los casos. Se presenta como brotes familiares o de grupos de amigos (pescadores), se sugiere siempre estudiar los contactos del caso índice.

4. *Strongyloidiasis*

Strongyloides stercoralis, antiguamente casi inexistente en nuestro país y producto de las migraciones se han descrito varios casos. La vía de infección la piel y cumple ciclo pulmonar hasta instalarse en el intestino delgado. Los síntomas son dolor abdominal, diarrea y anorexia. En los casos de infección crónica se observa eosinofilia hasta en 75%. En inmunocomprometidos desarrolla el síndrome de hiperinfección que es de alta mortalidad y se caracteriza por diseminación generalizada comprometiendo principalmente los pulmones.

5. *Hymenolepiasis*

Afecta de preferencia a niños. Provoca síntomas digestivos inespecíficos.

6. *Oxiuriasis*

Es una parasitosis muy frecuente en niños. Produce prurito anal, nasal o genital por vulvovaginitis. Recordar que es una parasitosis familiar y se debe manejar como tal.

7. *Teniasis*

Se adquiere por consumir carne insuficientemente cocida de vacuno (*Taenia saginata*) o de cerdo (*T. solium*). Más frecuentes en el adulto. Sus síntomas son inespecíficos y el motivo de consulta es por eliminación de proglótidas. La cisticercosis (compromiso tisular), se produce por ingestión de huevos de *T. solium* en alimentos contaminados.

8. *Tricocefalosis*

Sólo produce síntomas cuando la infección es masiva, de preferencia en niños desnutridos y en inmunocomprometidos.

Diagnóstico

Hemos simplificado en tablas en que se mencionan la parasitosis, el método de elección en nuestro medio y las alternativas.

Protozoosis

Parasitosis	Método elección	Alternativa	Situaciones especiales	Otros
Amebiasis	PSD con fijador PAF - FArray	PSD fijador habitual	Serología: invasión tisular	Bp. colon
Balantidiasis	PSD	Bp. colon		
Blastocistosis	PSD			
Cryptosporidiosis	Ziehl Neelsen FArray	Bp l. delgado o colon		Monoclonales en Elisa o IFI
Cyclosporiasis	Z. Neelsen FArray	Ex luz ultravioleta		Bp. intestinal
Cystoisosporosis	Z. Neelsen	PSD		Bp. l. delgado; técnicas de flotación
Giardiasis	PSD - FArray	Bp. l. delgado		
Sarcocystosis	PSD			

PSD= parasitológico seriado de deposiciones; FArray: Panel ampliado de infecciones gastrointestinales por film array; Bp: biopsia; IFI: inmunofluorescencia.

Helmintiasis

Parasitosis	Método elección	Alternativa	Situaciones especiales	Otros
Anisakiasis Pseudoterranovosis	Observación endoscópica		Estudio pieza operatoria	Estudio ejemplar eliminado por boca
Ascariasis	PSD	Ex directo de heces o vómitos		
Difilobotriasis	PSD			
Hymenolepiasis	PSD			
Oxiuriasis	Test de Graham		Obs. directa en colonoscopia	
Strongyloidiasis	PSD ELISA suero	Bp endoscópica		
Teniasis	Examen de proglótida	PSD*		
Tricocefalosis	PSD			

PSD=parasitológico seriado de deposiciones. Bp = biopsia * = sólo indica infección por Taenia, 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: 500 a 750 mg 3 veces al día por 10 días.
 - b) Tinidazol: 2 g diarios por 5 días.
- Prohibir el consumo de alcohol en ambos esquemas.

2. *Balantidiasis*

- a) Tetraciclina: 500 mg 4 veces por 10 días.
- b) Metronidazol: 750 mg por 3 veces, durante 5 días.

3. *Blastocystosis*

- a) Metronidazol: 500 mg 3 veces, por 7 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*

Se recomienda el tratamiento sintomático. En inmunocompetentes, se ha aprobado el uso de nitazoxanida, 500 mg dos veces al día por 3 días.

En inmunocomprometidos no existe tratamiento actualmente.

5. *Cyclosporiasis*

- a) Trimetoprim 160/sulfametoxazol: 800 mg 2 comp. diarios por 7 a 10 días.
- b) Ciprofloxacino: 500 mg dos veces al día por 7 días.
- c) Nitazoxanida: 500 mg dos veces por 7 días.

6. *Cystoisosporosis*

- a) Trimetoprim 160/sulfametoxazol: 800 mg 1 comp. cada 12 h por 10 días. En inmunocomprometidos duplicar dosis y prolongar por 3 a 4 semanas, seguidos 2 tab. diarias por 15 días o más.
- b) Ciprofloxacino: 500 mg 2 veces por 7 días.

7. *Giardiasis*

- a) Metronidazol: 250 mg 3 veces al día, por 7 días.
- b) Tinidazol: 2 g por una vez.
- c) Furazolidona: 4 dosis de 100 mg al día por 7 a 10 días.
- d) Nitazoxanida: 500 mg dos veces por 3 días.

8. *Sarcocystosis*

Aplicar medidas sintomáticas.

Helmintiasis

1. Anisakiasis

Extracción con pinza de biopsia en la anisakiasis gástrica y exploración quirúrgica en la ubicación intestinal.

2. Ascariasis

- a) Albendazol: 400 mg por una vez.
- b) Mebendazol: 200 mg diarios por 3 días.

3. Difilobrotiasis

Praziquantel en dosis de 5 a 10 mg por kg de peso por una vez.

4. Hymenolepiasis

Praziquantel: 25 mg/kg en dosis única.

5. Oxiuriasis

- a) Albendazol: 400 mg por una vez.
- b) Mebendazol: 200 mg por 3 días.

El tratamiento se debe extender a todo el grupo familiar, recomendando el aseo cuidadoso del hogar. Por las características del ciclo biológico, se sugiere repetir el tratamiento a las 3 semanas.

6. Strongyloidiasis

- a) Ivermectina: 200 ug/kg al día por 2 días
- b) Albendazol: 400 mg 2 veces al día por 7 días

7. Teniasis

- a) Praziquantel: 10 mg/kg por 1 vez.

8. Tricocefalosis

- a) Albendazol: 400 mg por 3 días.
- b) Mebendazol: 200 mg por 3 días.

Diarrea del viajero

La frecuencia publicada de parasitosis en este tipo de diarrea es muy amplia, ya que existen varios factores que influyen como el país visitado, la duración del viaje, las técnicas de diagnóstico, etc. En global, las parasitosis alcanzan una frecuencia de 5% al 8%, y en los viajes largos a más del 10%. destacando *Giardia*, *E histolytica*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora* y *Cystoisospora*., En los casos de diarrea del viajero prolongada las parasitosis alcanzan sobre 6% siendo *Giardia* y *Cyclospora* las más frecuentes.

Problemas con fármacos

En nuestro país hemos comprobado que algunos fármacos antiparasitarios han sido retirados por la industria farmacológica (Ej.: Praziquantel) y otros no se han incorporado a la lista de antiparasitarios como la nitazoxanida.

En caso de requerirlos están disponibles en:

- **Praziquantel** en los hospitales San Juan de Dios de Santiago, Grant Benavente de Concepción, Dr. Hernán Henríquez de Temuco y el de Osorno.
- **Nitazoxanida** está disponible en Argentina, Uruguay y Perú.

Referencias

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed Elsevier. 2019.
2. Walzer PD, Genta RM. Parasitic infections in the compromised host, Ed CRC Press. 2020.
3. Parasites. CDC Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/parasites/az/index.html>
4. Shane A, Mody M, Crump J, et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis 2017;65: e45-e80.
5. García L, Arrowood M, Kokoskin E, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Laboratory Diagnosis of Parasites from the Gastrointestinal Tract. Clin Microbiol Rev. 2017;31:e00025-17.
6. Meyer J, Roos E, Combsure C, et al. Mapping of aetiologies of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis of pathogens identified using a multiplex screening array. Scand J Gastroenterol 2020;55:1405-1410.
7. Duplessis C, Gutiérrez R, Porter C. Review: chronic and persistent diarrhea with a focus in the returning traveler. Trop Dis Travel Med Vaccines 2017;3:9.

TRASTORNOS DIGESTIVOS FUNCIONALES

Dra. Ana María Madrid S.

Introducción

Los trastornos digestivos funcionales (TDF) son la causa más frecuente de consulta en gastroenterología y el diagnóstico más frecuente en la consulta de atención primaria. Son síndromes y su diagnóstico se realiza por la presencia de síntomas dentro de los que se incluyen el dolor abdominal, dispepsia, regurgitación, hinchazón, estreñimiento, diarrea, incontinencia y problemas en el paso de los alimentos o las heces, o cualquier combinación de los mismos. En su fisiopatología se reconoce la existencia de una amplia combinación de factores que incluyen desórdenes de la motilidad, hipersensibilidad visceral, inflamación de bajo grado, alteración de la microbiota, presencia de sobrecrecimiento bacteriano, reacciones adversas alimentarias, mecanismos de hipersecreción o malabsorción de sales biliares, alteraciones de permeabilidad de la mucosa, factores genéticos, péptidos gastrointestinales, infecciones intestinales, funciones autonómicas, alteraciones de hábitos dietarios y alteración de procesos cerebrales, estrés, ansiedad, depresión y somatización.

Los TDF imponen una gran carga económica a los sistemas de salud, debido a la falta de una prueba diagnóstica específica para esta condición. Como resultado los pacientes se realizan un gran número de estudios para explicar sus síntomas, las que se repiten con alta frecuencia, en especial debido a la falta de respuesta al tratamiento.

La Fundación Roma, desde su primera convocatoria de trabajo en 1988, ha intentado dar respuesta a las interrogantes que surgen frente a los diversos trastornos gastrointestinales dado que en esa época había poca evidencia de su fisiopatología. Actualmente, con la creación de criterios diagnósticos en sus diversas versiones, ha logrado entregar mayor información en el ámbito de los TDF. Actualmente, su versión Roma IV es un compendio del conocimiento acumulado los últimos 10 años al 2017. Esta actualización nos ha permitido una mejor información de los aspectos básico-clínicos y fisiopatológicos ya antes mencionados. Ha minimizado el uso de términos imprecisos (como funcional) que podrían ser estigmatizantes, siendo reemplazado por alteración de la interacción cerebro-intestino y ha generado algoritmos de diagnósticos actualizados. La última versión del libro Roma IV, agregó algunos capítulos con temas relevantes como el de dolor abdominal centralmente mediado y las patologías relacionadas con el uso de opioides (Tabla 1).

Epidemiología

En Chile no hay estudios epidemiológicos en relación con los TDF. A nivel latinoamericano México, Argentina, Brasil y Colombia reportan una prevalencia en un estudio realizado vía internet sobre el 40%. El síndrome de intestino irritable (SII) tiene una prevalencia que fluctúa entre 3% y 40%, dependiente de la región o continente. En Latinoamérica la mayor prevalencia es reportada por México con 40%, seguido de

vez interactúan bidireccionalmente a través del sistema nervioso autónomo y el eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (HPA). Los factores psicosociales son esenciales para la comprensión de la fisiopatología de todos los TDF y la formulación de un plan de tratamiento eficaz en estos pacientes.

Factores genéticos

Los mecanismos genéticos parecen estar asociados con el dolor visceral y las funciones motoras en sujetos con TDF. La agregación familiar y los estudios en gemelos apoyan un factor genético en estas patologías, pero no es clara su asociación y los datos son conflictivos. Los estudios genéticos sugieren que la variación en el control de los genes involucrados en los mecanismos de neurotransmisores y el metabolismo de los ácidos biliares se asocia con síntomas y trastornos de la función motora.

Interacciones cerebro-intestino

Está bien establecido que los pacientes con TDF, además de tener síntomas relacionados al tracto gastrointestinal, poseen la coexistencia de síntomas de la esfera psicosocial como ansiedad y depresión. A la comunicación bidireccional del intestino cerebro, recientemente se ha agregado la interacción con la microbiota y así hoy se habla de interacción cerebro-intestino microbiota.

Alteraciones sensitivas

Los mecanismos sensitivos gastrointestinales desempeñan un papel fundamental en el transporte de información sensorial que va desde el tracto gastrointestinal al tronco encefálico y la médula espinal, a través de los aferentes vagales y espinales (espláncnicos y pélvicos). El predominio del aporte aferente somático a la médula espinal y la convergencia de aferentes viscerales y somáticos en las vías espinales ascendentes explican el fenómeno del dolor referido. Además, las fibras aferentes del colon y el recto pueden confluir con fibras procedentes de otros órganos pélvicos, lo que contribuye a la sensibilización entre el intestino, la vejiga y los órganos reproductores, lo que complica el diagnóstico clínico del dolor pélvico.

Inflamación crónica de bajo grado

La invasión de la mucosa o la pared intestinal por un patógeno induce una mayor excitabilidad de las neuronas del propio sistema nervioso entérico dando lugar a una percepción nociceptiva y a reflejos motores aumentados desarrollándose una modulación neuroinmune en estos pacientes. Así, una barrera intestinal disfuncional, explicaría la respuesta inmunológica anómala o hipertrofiada en algunos pacientes con SII ante determinados estímulos nocivos, sean infecciones, fármacos o antígenos alimentarios, lo que explicaría la microinflamación crónica de estos sujetos en ausencia de una noxa clara desencadenante.

Alteraciones de la motilidad

Las alteraciones de la motilidad gastrointestinal no tienen un patrón claro, hasta en 50% existe enlentecimiento y aceleración del tránsito con contractibilidad irregular, este proceso distorsionado de la señal entérica resultaría en una alteración

de la sensación visceral y una perturbación de la señal eferente que cursaría con la consecuente respuesta motora afectando el tracto digestivo. Estos pacientes perciben como dolorosos o molestos eventos fisiológicos como la ingesta, la presencia de gas o contracciones intestinales, propias del complejo motor migratorio durante el ayuno.

Alteración de la microbiota

Se han observado cambios de composición de la microbiota (disbiosis) especialmente en pacientes con SII, con aumento de proteobacterias y disminución de la diversidad microbiana. Los cambios en la secreción de péptidos antimicrobianos podrían influir directamente en la composición microbiana del intestino. En conjunto, estos cambios crean un círculo vicioso en el que la disfunción del huésped desestabiliza el microambiente o nicho de las bacterias comensales y en el que la inestabilidad resultante de la microbiota introduce otro factor que altera la función intestinal. Por otra parte, después de un cuadro infeccioso intestinal, ya sea bacteriano o viral, 10% de los pacientes pueden desarrollar a un año plazo tanto SII como DF.

Factores de la dieta

Los carbohidratos y cantidades pequeñas de proteínas que no se absorben en el intestino delgado, son metabolizados por las bacterias del colon a ácidos grasos de cadena corta y a gases intestinales. Las sustancias fermentables pueden llevar a que las células epiteliales del colon expresen receptores para estos ácidos grasos de cadena corta, alterando potencialmente las propiedades de las neuronas entéricas, lo que produce cambios en la motilidad y secreción. Los componentes fermentables de los alimentos producen una serie de gases, incluyendo H_2 , CH_4 y CO_2 , que dan síntomas como resultado de la distensión inducida por el gas del colon y la activación secundaria de los reflejos neurales. El gas H_2S (sulfuro de hidrógeno) producido por las bacterias reductoras de azufre del lumen intestinal, también está implicado en la regulación de la función intestinal (en Chile no contamos con equipos para medirlo). Ya hay algunos estudios internacionales donde lo están involucrando como parte de estos síntomas. Por último, los ácidos biliares, particularmente en los pacientes con SII-D (con diarrea predominante), pueden inducir alteraciones en la fisiología intestinal, mediante señalización al epitelio, células inmunes, vasos sanguíneos, músculo liso, sistema nervioso entérico y nervios autónomos.

A continuación, nos referiremos a los TDF más prevalentes: la dispepsia funcional y el SII.

Dispepsia funcional (DF)

Según los criterios de Roma IV para este diagnóstico deben estar presente uno o más de los siguientes síntomas: 1) Plenitud posprandial; 2) Saciedad precoz; 3) Dolor epigástrico; 4) Ardor epigástrico, sin evidencias de enfermedad estructural, es decir, con una endoscopia sin lesiones y en Chile con una ecotomografía abdominal sin lesiones. Se presenta en 2 formas clínicas

Síndrome de <i>distress</i> posprandial	Plenitud posprandial y saciedad precoz, una o ambas, 3 días por semana en los últimos 3 meses
Síndrome de dolor epigástrico	Dolor epigástrico o ardor epigástrico, uno o ambos, un día por semana en los últimos 3 meses

Con una cronicidad de 6 meses. Muchos pacientes tienen un cuadro que incluye ambos criterios, a eso lo llamamos DF de tipo mixta.

Tratamiento

Para el *distress* posprandial se utilizan procinéticos antes de almuerzo y cena: domperidona o levosulpiride (cisaprida y metoclopramida excluidos por efectos adversos). En dolor epigástrico lo importante es la supresión ácida con inhibidores de bomba de protones (omeprazol 20 mg, lanzoprazol 30 mg, esomeprazol 40 mg). También se utilizan antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En paciente portadores de *H. pylori* su erradicación puede mejorar los síntomas (NNT 17 para tratar dispepsia).

Síndrome del intestino irritable (SII)

El SII se caracteriza por la presencia de dolor abdominal recurrente, al menos 1 día a la semana en los últimos 3 meses, con una cronicidad de al menos 6 meses, asociado con 2 o más de los siguientes: a) dolor relacionado con la defecación; b) asociado a un cambio en la frecuencia de las heces; c) asociado con un cambio en la forma (apariciencia) de las heces. El dolor abdominal siempre debe estar presente, su ausencia impide hacer el diagnóstico de SII. El dolor puede ubicarse en cualquier parte del abdomen, aunque es más común en la región hipogástrica.

Evaluación clínica

El diagnóstico requiere un enfoque clínico, pruebas de diagnóstico limitadas y un seguimiento cuidadoso, reconociendo que no existen test ni definiciones perfectas. Existe una serie de condiciones que tienen síntomas similares al SII (enfermedad inflamatoria intestinal/EII, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa, a la fructosa y la colitis microscópica), esto hace necesarios exámenes de estudio limitado para diferenciar con estos trastornos. Debe preguntarse por síntomas de alarma como anemia, sangrado rectal, aparición de síntomas después de los 50 años, lo que sugiere la presencia de patología orgánica. El diagnóstico de SII se basa en la historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio mínimas que deben incluir: estudio tiroideo, anticuerpos antitransglutaminasa en pacientes con SII-D o SII-M (mixto) y, cuando esté clínicamente indicado, realizar una colonoscopia u otras pruebas apropiadas.

Según el tipo de heces y frecuencia de éstas, podemos clasificar al SII en:

SII con estreñimiento predominante (SII-E)	Más del 25% de los movimientos intestinales (MI) con heces Bristol tipos 1 o 2 y menos de un 25% de los MI con heces Bristol tipos 6 o 7.
SII con diarrea predominante (SII-D)	Más de un 25% de los MI con heces Bristol tipos 6 o 7 y menos de un 25% de MI con heces Bristol tipos 1 o 2.
SII mixto (SII-M)	Más de un 25% de los MI con heces de Bristol tipos 1 o 2 y más de un 25% de MI con heces Bristol tipos 6 o 7.
SII indeterminado (SII-I)	Pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos para SII, pero cuyos MI son menos del 25% tipo 1, 2, 6 o 7 y no pueden clasificarse con precisión en uno de los grupos anteriores.

Al momento de la clasificación los pacientes no deben estar usando ningún medicamento que altere el hábito intestinal (por ejemplo: laxantes y/o antidiarreicos).

Tratamiento

La terapia depende de la severidad de los síntomas.

Síntomas leves (40% pacientes): El tratamiento incluye: 1) Buena relación médico paciente; 2) Educación: explicar de qué se trata su enfermedad, que no hay nada maligno, etc.; 3) Dieta: explicar que es en parte responsable de los síntomas. Se sugiere reducir lácteos con lactosa, FODMAPs, suprimir cafeína, alimentos grasos y alcohol; 4) Antiespasmódicos para el dolor: Trimebutino 100 mg cada 8 h (no en SII-E); bromuro de pinaverio, 100 mg cada 12 h; bromuro de otilonio 50 mg cada 8 h; meveberina 200 mg cada 12 h se usan por 10 días y después solo en caso de nueva crisis por estos mismos periodos.

Síntomas moderados (30%-35% pacientes): El tratamiento incluye los puntos del 1 a 4 de los pacientes con síntomas leves. Mantener un diario de síntomas durante 1-2 semanas, esto anima a la participación de los pacientes en el tratamiento y sentido del control sobre la enfermedad y ayuda a identificar alimentos de la dieta, estilo de vida o factores estresantes específicos no considerados previamente. Farmacoterapia directa a síntomas específicos y predominantes que se usan solo en periodos de exacerbación de los síntomas. Tratamiento psicológico puede ser considerado, especialmente en pacientes con dolor que puedan relacionar síntomas con factores estresores, tratamiento con antidepresivos tipo ISRS o tricíclicos puede ser necesario por periodos prolongados, no olvidar que son patologías crónicas. Actualmente hay trabajos que demuestran que el uso de clordiazepóxido clorhidrato 5 mg asociado a bromuro de clidinio 2,5 mg es útil en esta etapa.

Síntomas severos (20%-25% de los pacientes): Aplica todo lo anterior, más un tratamiento multidisciplinario, con un especialista que maneje el dolor, psiquiatra y psicólogo. Uso de antidepresivos como ISRS (duloxetina, serotonina, citalopran, venfalaxina) y en el caso de SII-D uso de tricíclicos (amitriptilina 12,5 a 25 mg en la noche, mirtazapina) permanente al menos un año y después evaluar suprimir).

Antibióticos

En los últimos años se han publicado trabajos que han valorado su efecto sobre los síntomas de los pacientes con SII. La rifaximina ha mostrado ser útil en la mejoría global de síntomas y en la sensación de distensión abdominal en pacientes con SII *versus* placebo (OR: 1,55 con IC 95%: 1,23-1,96; NNT: 10,1). Su uso se basa en la hipótesis del sobrecrecimiento bacteriano en el SII, pero su mecanismo de acción no está completamente aclarado. En un estudio reciente se ha demostrado que en pacientes donde la rifaximina resultó eficaz, cursos de tratamiento subsecuentes siguen siendo eficaces. La rifaximina es un fármaco seguro y eficaz en pacientes con SII sin estreñimiento y resulta especialmente útil en pacientes en los que predomina la distensión.

Probióticos

Su uso aún no está claramente establecido, existen múltiples trabajos que muestran una mejoría en síntomas como distensión, estreñimiento y dolor. Debemos tener claro que no todos los probióticos sirven para todos los síntomas, uno debe usar solo los que tienen estudios frente a síntomas específicos.

Otros trastornos digestivos funcionales menos frecuentes:

Síndrome de hiperemesis por cannabinoides: Vómitos estereotipados, que se presenta con vómitos cíclicos, que ocurren por uso excesivo de *cannabis*. Mejoría sintomática al suspenderla.

Estreñimiento inducido por opiáceos: Desarrollo de estreñimiento o empeoramiento con uso de opioides (heces duras o poco frecuentes, esfuerzos defecatorio y evacuación incompleta).

Síndrome del intestino narcótico: Aumento progresivo y paradójico del dolor abdominal continuo a pesar de la escalada de dosis de opioides recetados para aliviar el dolor, mejora con la suspensión de los opioides.

Referencias

1. Vanner S, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe G, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology* 2016;150:1280-1291.
2. Boeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility - Sensation. *Gastroenterology* 2016;150:1292-1304.
3. Houghton L, Heitkemper M, Crowell M, et al. Age, gender and women's health and the patient. *Gastroenterology* 2016;150:1332-1343.
4. Francisconi C, Sperber A, Fang X, et al. Aspects in functional gastrointestinal disorders (FGIDs). *Gastroenterology* 2016;150:1344-1354.
5. Van Oudenhove L, Levy R, Crowell M, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355-1367.

6. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet* 2020;396:1689-702.
7. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020; 396:1675-1688.
8. Lacy B, Pimentel M, Brenner D, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021;116(1):17-44.
9. Ford A, Moayyedi P, Black C, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia, *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53(1):8-21.
10. Nelkowska DD. Treating irritable bowel syndrome through an interdisciplinary approach. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(1):1-8.

DISTENSIÓN ABDOMINAL

Dr. Daniel Cisternas C.

Se ha definido la distensión abdominal subjetiva-DS (*bloating* en inglés) como la sensación de aumento en la presión abdominal. Por otra parte, la distensión abdominal objetiva-DO (*distension* en inglés) es el aumento medible del perímetro abdominal. Por lo tanto, el primero es un síntoma y el segundo es un signo. Debe destacarse que, si bien puede asociarse a estos síntomas, la distensión (objetiva y subjetiva) es distinta a los eructos excesivos y exceso de eliminación de gases por el ano, los que tienen causas y manejo diferentes.

El síntoma distensión subjetiva (DS) tiene una prevalencia reportada entre 15% y 30% de la población general, tanto en EE. UU. como en Asia. Las mujeres presentan mayor prevalencia y severidad de DS.

Existen múltiples evidencias de que la DS y DO corresponden a entidades distintas. Houghton y cols. midieron objetivamente el perímetro abdominal durante 24 h utilizando pletismografía en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) y demostraron que menos del 50% de los individuos que se quejaban de DS tenían objetivamente un cambio anormal de su perímetro abdominal. Además, demostraron una correlación débil entre la DS y DO ($r = 0,28$). Zhu y cols. no lograron demostrar una correlación significativa entre la DS y el perímetro abdominal tras un test de aire espirado. Por otra parte, tienen distinto perfil de síntomas acompañantes: los pacientes con DS y DO a la vez, son más frecuentemente del sexo femenino y tienen mucha mayor prevalencia de estreñimiento. Las alteraciones en el test de expulsión de balón se asocian a DO, pero no a DS. Por otro lado, la DS sin DO se asocia a hipersensibilidad visceral.

La sensación de distensión no es sinónimo de acumulación anormal de aire. Los estudios que han medido la cantidad de gas intestinal en individuos con DS han mostrado datos contradictorios. La gran mayoría de ellos no ha logrado demostrar diferencia en los niveles basales de gas entre individuos sanos y pacientes con DS. Accarino y cols., mediante un validado método de medición de gas, utilizando tomografía abdominal, no mostraron diferencias en los niveles basales de gas, entre individuos sanos y pacientes con distensión de origen funcional. Además, en este mismo estudio se evaluó a pacientes durante un evento de distensión objetiva y subjetiva importante. A pesar de un significativo aumento en el perímetro abdominal y en la sensación subjetiva de distensión respecto a los valores basales, los pacientes presentaban un mínimo aumento del gas intrainestinal (28 mL en promedio).

La DO parece tener que ver, fundamentalmente, con una respuesta víscero-somática alterada. Se ha demostrado que los individuos sanos, a los que se les distiende el intestino, responden de forma refleja contrayendo la pared abdominal y relajando el diafragma. Con esto, el volumen extra se acomoda parcialmente en el tórax. Los pacientes con distensión originada en enfermedades funcionales presentan una respuesta opuesta: al distenderse el intestino, presentan contracción diafragmática y relajación de la pared abdominal. Con esto, acomodan el volumen extra mediante protrusión del abdomen.

Causas de distensión abdominal (Tabla 1)

Se suele considerar la distensión abdominal como sinónimo de SII. Si bien es una de las más frecuentes, el SII es sólo una de múltiples causas de distensión. Si bien la DS está presente en alrededor del 85% de los pacientes con SII, la especificidad de este hallazgo es muy baja. Tuteja y cols. demostraron que la presencia de DS tiene un valor predictivo positivo de sólo 66% para todas las enfermedades funcionales digestivas, incluyendo SII y dispepsia funcional. Kim y cols. mostraron que solo 86 de 358 individuos con DS frecuente (23,8%) cumplía criterios de Roma para SII. Este síntoma no ha demostrado formar parte del factor de SII en ninguno de los análisis factoriales estudiados. Por esta razón, la DS no forma parte de los criterios de Roma para diagnóstico de SII.

La DS se ha descrito en alrededor del 40% de los casos de dispepsia funcional, enfermedad por reflujo gastroesofágico y constipación funcional. Se ha descrito en 65% de los casos de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SCBI), en 30% de los casos de enfermedad celíaca y en 76% de pacientes con gastroparesia.

Entre pacientes referidos a test de aire espirado con lactulosa, por síntomas de distensión, Kim y cols. reportaron 29,6% de SCBI.

Park y cols. demostraron una buena correlación entre la severidad de distensión abdominal y la frecuencia de síntomas de constipación. Esta asociación con constipación es especialmente importante en los casos de DO. Jiang y cols. demostraron que individuos con SII de predominio constipación (SII-C) tenían 14 veces más probabilidades de tener DO, comparados con individuos controles, y el doble de probabilidades de tener DO y DS en comparación con solo DS. Usando pletismografía para objetivar el perímetro abdominal durante 24 h, Houghton y cols., demostraron que el cambio diario de perímetro abdominal fue significativamente mayor en pacientes con SII-C en comparación a pacientes con SII-D (predominio diarrea) (4,6 *versus* 2,7 cm $p < 0,05$).

Tabla 1. Causas de distensión abdominal subjetiva

Constipación
Síndrome de intestino irritable
Dispepsia funcional
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Aerofagia
Gastroparesia
Ingesta excesiva de sustancias fermentables
Malabsorción de lactosa
Enfermedad celíaca
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
Dismotilidad intestinal crónica
Distensión funcional
Parasitosis

Se ha demostrado que el tiempo de tránsito colónico es significativamente mayor en los pacientes que sufren DS y DO, en comparación con los pacientes solo con DS.

Por lo tanto, la DS es por definición un síntoma inespecífico que puede estar presente en prácticamente todas las patologías gastrointestinales.

Tratamiento de distensión

A diferencia de lo que ocurre con el síntoma dolor abdominal cólico y los antiespasmódicos, no existe un tratamiento universalmente eficiente para todas las causas de distensión abdominal. Esto enfatiza la importancia de hacer un correcto diagnóstico diferencial.

No existe demasiada evidencia de alto nivel en relación con el tratamiento de distensión abdominal, pues en la mayoría de los estudios este es un *outcome* secundario. La mayoría de la evidencia existe para distensión en el contexto de SII. Schmulson y cols. publicaron una revisión sistemática de tratamientos de distensión: 61% de los artículos revisados correspondían a pacientes con SII, 18% a pacientes con dispepsia funcional y 10% a pacientes con constipación funcional.

Pacientes con SII no constipados

La disminución de ingesta de sustancias fermentables en el intestino ha recibido gran atención en el último tiempo. La dieta pobre en estas sustancias (*FODMAP diet*) ha demostrado disminuir la DS en pacientes con SII. Marsh y cols. mostraron en un metaanálisis de 4 estudios randomizados un OR de 1,75 (IC 1,07-2,87) para mejoría clínica *versus* dieta habitual. Sin embargo, otros estudios no han logrado demostrar diferencia en la mejoría en distensión, al comparar dieta pobre en FODMAP *versus* dieta liviana (dieta tradicional de SII). Debe consignarse que la dieta pobre en FODMAP es de difícil adherencia a lo largo del tiempo. Debe evaluarse la dieta basal de los pacientes, pues muchas veces consumen exceso de sustancias fermentables (como frutas y endulzantes). Didari y cols. realizaron un metaanálisis de estudios randomizados que evaluaban el efecto de probióticos en pacientes con SII. No lograron demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de distensión/flatulencia *versus* el uso de placebo. Sin embargo, estudios individuales han demostrado mejoría en DS al usar los probióticos *Bifidobacterium infantis* 35624 y VSL3. Esto demuestra que la acción benéfica de un probiótico no es extrapolable a otro. Menees y cols. realizaron un metaanálisis de 4 estudios de rifaximina en SII donde evaluaron el *outcome* secundario de DS, demostrando beneficio. Sin embargo, debe destacarse que, en términos absolutos, solo 41% de los pacientes respondieron. La ganancia terapéutica sobre el placebo no es muy elevada, con un número necesario para tratar (NNT) de 10. Es posible que un alto porcentaje del potencial beneficio de rifaximina en SII, sea debido a pacientes con SCBI, que presentan altas tasas de respuesta al tratamiento con este antibiótico. En el contexto de SII, se ha demostrado que sólo los pacientes normo-sensibles (y no los portadores de hipersensibilidad visceral) respondían a rifaximina, en términos de distensión abdominal. Al disminuir la tensión de la pared abdominal, los antiespasmódicos tienen cierto efecto sobre la

sensación de distensión. Poynard y cols. realizaron un metaanálisis del efecto de los antiespasmódicos sobre distensión abdominal en pacientes con SII, demostrando mejoría en 44% de los casos *versus* 35% con placebo ($p < 0,001$. NNT 11). No se ha logrado demostrar beneficio del uso de procinéticos como domperidona en DS en pacientes con SII.

SII-C y constipación funcional

En los pacientes con constipación, la normalización de la función defecatoria es muy eficiente en el control de la DO y DS. Sin embargo, debe destacarse que el uso de sustancias fermentables como laxantes osmóticos (fibra, por ejemplo) puede neutralizar el efecto benéfico de la mejoría en el patrón defecatorio. El uso de *Psyllium*, por ejemplo, ha demostrado acelerar el tránsito colónico y mejorar síntomas globales de SII respecto al placebo, pero no mejora el síntoma distensión abdominal. Chouinard realizó una revisión sistemática en 2011, encontrando tres estudios del uso de *Psyllium* en SII que evaluaban la DS; en ninguno de ellos hubo una mejoría en distensión por sobre el placebo. No se ha testeado el uso de antibióticos para tratar DS en pacientes con constipación. En general, el uso de probióticos no ha demostrado mejoría en DS en pacientes con constipación. El uso del probiótico *Bifidobacterium animalis* DN-173.010, presente en una formulación láctea, mostró ser útil en la disminución de la DS en comparación a una formulación de placebo en pacientes con SII-C, pero no en pacientes con síntomas digestivos que no cumplieran criterios de SII. Los nuevos medicamentos prucalopride, lubiproston, linaclotide y plecanatide, han mostrado efecto benéfico en términos de DS en los estudios que han evaluado este *outcome*. La rehabilitación perianal por *biofeedback* ha mostrado beneficio sobre la distensión abdominal, pero sólo en pacientes por constipación por defecación disinérgica.

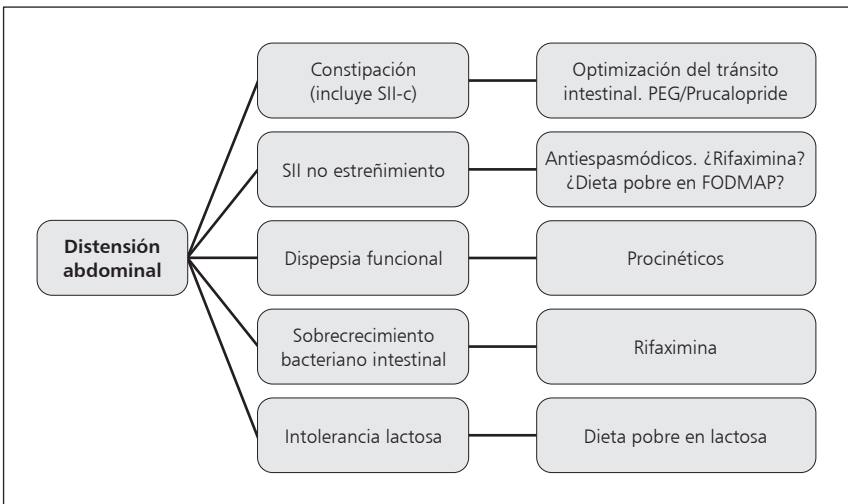


Figura 1. Algoritmo de manejo.

Dispepsia funcional (DF)

A diferencia de lo que ocurre en SII, el uso de procinéticos en DF ha demostrado ser útil para disminuir la DS. Se ha demostrado beneficio del uso de domperidona y levosulpiride. Este beneficio también ocurre con agonistas 5HT₄, habiéndose demostrado utilidad en DS con el uso de cisaprida y tegaserod. Aun no se ha estudiado el beneficio de prucalopride en DF. Algunos estudios en pacientes con dispepsia funcional han demostrado el beneficio de neuromoduladores como amitriptilina y citalopram.

Evidencia reciente, que incluye un estudio randomizado placebo-controlado, ha mostrado que el *biofeedback* por señal visual de electromiografía de la pared abdominal, es beneficioso en pacientes con DO, debida a diversas patologías funcionales. Esta terapia, sin embargo, no se encuentra ampliamente disponible aún.

Referencias

1. Lacy BE, Cangemi D, Vazquez-Roque M. Management of Chronic Abdominal Distension and Bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(2):219-231.
2. Palsson OS, Whitehead W, Törnblom H, Sperber AD, Simren M. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1262-1273.
3. Houghton L, Lea R, Agrawal A, et al. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology* 2006;131:1003-1010.
4. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001;48:14-19.
5. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, et al. Abdominal distention results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009;136:1544-1551.
6. Chang L, Lee O, Naliboff B, Schmulson M, Mayer E. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3341-3347.
7. Black CJ, Burr NE, Camilleri M, et al. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2020; 69(1):74-82.
8. Van Lanen AS, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2021 Feb 14. doi: 10.1007/s00394-020-02473-0.
9. Menees S, Maneerattannaporn M, Kim H, Chey W. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:28-35.
10. Rao SSC, Brenner DM. Efficacy and Safety of Over-the-Counter Therapies for Chronic Constipation: An Updated Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2021 Mar 17. doi: 10.14309/ajg.0000000000001222.

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS Y POR *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*

Dr. Ismael Correa L.

Introducción / Definición

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es aquella que se produce durante el tratamiento o hasta 8 semanas después de su término, sin otra explicación etiológica clínicamente razonable.

Se distinguen dos grupos: la diarrea simple (DAAS) que está asociada a efectos directos del fármaco o una disfunción global del microbioma sin un agente infeccioso (virus, hongo o bacteria) causal identificable y la diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD).

Epidemiología

La DAA se presenta en el 5%-25% de los pacientes que reciben antibióticos y sus factores de riesgo son poco conocidos.

La DACD representa el 10%-20% del total de DAA y se puede presentar en tres escenarios clínicos bien diferenciados: nosocomial, institucional o comunitario. Para las dos primeras formas son factores de riesgo, además de la hospitalización o institucionalización: a) el uso de cualquier antibiótico, incluidos la vancomicina y el metronidazol o las dosis profilácticas perioperatorias, siendo los más frecuentemente asociados las quinolonas, penicilinas de amplio espectro, clindamicina y cefalosporinas. El riesgo perdura hasta por tres meses, siendo mayor el primer mes después de su utilización; b) edad mayor de 65 años, probablemente asociado a comorbilidades; c) la supresión ácida especialmente con inhibidores de la bomba de protones y d) otros: quimioterapia, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis e inmunosupresión. La DACD comunitaria (sin antecedente de hospitalización en las 12 semanas previa a su diagnóstico) puede ocurrir en pacientes sin factores de riesgo e incluso sin utilización previa de antibióticos.

Etiopatogenia

La DAAS resulta de una disfunción en la homeostasis de la microbiota intestinal, asociada a los antibióticos. Algunos antibióticos (macrólidos), también tienen efectos directos sobre la motilidad del tubo digestivo.

La DACD en cambio, es producida por un bacilo anaerobio gram negativo productor de esporas y toxinas, cuyo reservorio son las personas portadoras asintomáticas (3% de la población general, 10%-20% pacientes hospitalizados y hasta 50% en los pacientes institucionalizados). Se transmite por contacto directo o ambiental vía

fecal-oral, a través de las esporas que son resistentes al calor, ácido y antibióticos. Su transmisibilidad es mayor desde un paciente con diarrea que desde un portador asintomático.

Fisiopatología

El uso de antibióticos resulta en una alteración sistémica y del microbioma gastrointestinal, que favorecen la DAAS. La composición de la microflora es regulada, entre otros factores, por la producción de péptidos intestinales (defensinas, lectinas) y la IgA secretora, que se alteran tras el uso de antibióticos, al igual que el grosor del mucus y las uniones estrechas epiteliales.

El rol patogénico del *Clostridioides difficile* (CD) se conoce desde la década de los 70, cuando se describió la colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos. Produce dos potentes toxinas (A y B), que determinan una disrupción del citoesqueleto epitelial y de las uniones estrechas intercelulares, facilitando las erosiones y ulceraciones propias de la colitis. Además, son quimiotácticas para los neutrófilos, favoreciendo la formación de pseudomembranas. Los niveles de anticuerpos antitoxina son un factor protector para desarrollar la enfermedad y su recurrencia. Entre un 10%-30% de los CD no producen toxina, lo que tiene relevancia al momento de utilizar e interpretar los métodos diagnósticos. Existe una cepa hipervirulenta (NAP1/BI/027) asociada a brotes, que produce mayor cantidad de toxina A/B y que clínicamente se asocia a una mayor morbimortalidad, necesidad de colectomía, recurrencia y una menor tasa de curación.

Manifestaciones clínicas

La DAAS suele ser un cuadro leve a moderado de diarrea sin elementos patológicos ni repercusión sistémica y que desaparece rápidamente al suspender los antibióticos.

La clínica de la DACD depende de la gravedad del cuadro. Utilizando criterios clínicos y de laboratorio se distinguen 3 categorías:

- a) Leve: el síntoma cardinal es la diarrea acuosa (≥ 3 movimientos intestinales en 24 h), a veces con mucosidad y ocasionalmente con sangre, asociada a dolor abdominal cólico de intensidad variable y fiebre baja (solo 15% paciente presentan temperatura $\geq 38,5$ °C). Puede aparecer durante el curso de la terapia antibiótica o hasta tres meses después y en 5%-10% de los casos no hay historia de exposición. En el laboratorio se aprecia una leucocitosis < 15.000 y una creatinina $< 1,5$ mg/dl.
- b) Grave: a la diarrea y el dolor abdominal difuso se agrega distensión abdominal, fiebre e hipovolemia. En el laboratorio se aprecia una leucocitosis > 15.000 y una creatinina $> 1,5$ mg/dl y puede haber acidosis láctica e hipoalbuminemia.
- c) Fulminante: se caracteriza por hipotensión o *shock*, íleo o megacolon tóxico (> 7 cm en colon y/o > 12 cm en ciego).

La recurrencia es la reaparición de los síntomas entre 2 y 8 semanas después

de terminada la terapia con una respuesta adecuada, puede afectar al 25% de los pacientes y su ocurrencia aumenta significativamente el riesgo de recurrencias en eventos posteriores. Generalmente se debe a una reactivación de la misma cepa más que una reinfección. Son factores de riesgo edad > 65 años, comorbilidad y necesidad o uso antibiótico concomitante. La persistencia o reaparición de la diarrea después de tratar una infección por CD debe ser interpretada en el contexto clínico. Hasta un 20% de los pacientes pueden tener alteración del tránsito como expresión de síndrome de intestino irritable posinfeccioso y el test de PCR puede permanecer positivo por varias semanas después de un tratamiento exitoso, dificultando su interpretación (*ver más adelante*).

La DACD puede presentar algunas manifestaciones poco frecuentes como enteropatía perdedora de proteína y manifestaciones extracolónicas (compromiso intestino delgado, apendicitis, bacteriemia, artritis reactiva).

Diagnóstico

En el caso de la DAAS basta el antecedente del uso de antibióticos asociado a un cuadro diarreico agudo y que no tenga dentro de su diagnóstico diferencial otra etiología clínicamente probable. No requiere mayor estudio si se resuelve tras suspender el antibiótico.

La DACD debe sospecharse en un paciente con diarrea (≥ 3 movimientos intestinales en 24 h) asociado a alguno de los factores de riesgo (especialmente exposición actual o reciente a antibióticos) y sin otra explicación razonable para su sintomatología. Requiere idealmente la demostración de la presencia de CD productor de toxina. El valor predictivo de los test diagnósticos está marcadamente determinado por la prevalencia de la infección en el grupo sometido a estudio. Por esto se recomienda realizarlos solo en presencia de un escenario clínico sugerente. En particular, todas las guías recientes recomiendan que los laboratorios no debieran procesar muestras de deposiciones no diarreicas (definidas como aquellas que no adoptan la forma del receptáculo que las contiene).

Métodos diagnósticos

a) Etiológicos

Existen cinco técnicas para el diagnóstico de la DACD: detección por enzimmunoensayo (EIA) de glutamato deshidrogenasa (GDH) y toxinas (A/B), detección de genes que codifican la toxina A/B (por PCR y otros métodos), cultivo anaeróbico y ensayo de citotoxicidad por cultivo celular). Estos poseen distintas sensibilidades, especificidades, valores predictivos, tiempos de realización y disponibilidad. Desde el punto de vista práctico, en un paciente sintomático (≥ 3 movimientos intestinales en 24 h) una aproximación consiste en solicitar una PCR asociada idealmente a una EIA para toxina (la amplificación genómica del gen para toxina A/B no implica su producción y puede estar presente en portadores asintomáticos). En el contexto clínico apropiado (alta probabilidad pretest), una PCR (+) es probablemente suficiente. Otra

aproximación consiste en solicitar GDH (enzima producida constitutivamente por todos los *Clostridium difficile*) y una prueba inmunológica para toxina A/B, si ambos son positivos o negativos permiten apoyar o descartar la sospecha clínica y en caso de discordancia utilizar PCR para dirimir. Esta aproximación diagnóstica en 2 pasos es la sugerida en la mayoría de las guías clínicas recientes.

b) Complementarios

1. Imágenes: indicadas en pacientes con enfermedad grave o fulminante para evaluar complicaciones o su diagnóstico. La técnica ideal es el escáner o en su defecto una radiografía de abdomen simple.
2. Endoscópicos: no se justifica en presencia de un cuadro clínico y laboratorio compatibles y respuesta adecuada al tratamiento. Puede estar indicado si se sospecha un diagnóstico alternativo, que pueda resolverse mediante la visualización de la mucosa o histológicamente. Los hallazgos característicos son colitis leve (edema, eritema y friabilidad de la mucosa) y la presencia de pseudomembranas (hallazgo poco frecuente pero muy sugerente de CD). En ocasiones esta puede ser parcelar o comprometer solo el colon derecho y generalmente no se observa en las recurrencias ni en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Tratamiento

DAAS sólo requiere suspender el antibiótico y medidas generales para el manejo de una diarrea aguda.

DACD

Portador asintomático

No requiere tratamiento y no existe evidencia que justifique implementar medidas de aislamiento.

Paciente sintomático

Medidas generales:

- Manejo ambulatorio para casos leves y hospitalizado para casos graves o fulminantes, en unidad de paciente crítico según criterios clínicos.
- Suspender tratamiento antibiótico, si las patologías de base y las condiciones del paciente lo permiten.
- Suspender el uso de inhibidor de la bomba de protones si la patología del paciente lo permite.
- Implementar medidas de aislamiento de contacto hasta al menos 48 h después del término de la diarrea.
- No existe evidencia concluyente para el uso de probióticos.
- No se recomienda testear las deposiciones al final del tratamiento porque un alto porcentaje de pacientes presenta test positivos (> 50% pacientes por 6 semanas).

Primer episodio

Actualmente existen tres antibióticos disponibles:

- Vancomicina: bacteriostática, que tiene una escasa absorción intestinal logrando altos niveles en el colon. Debe usarse por vía oral, ya que no se excreta en forma importante al colon.
- Metronidazol: bacteriostático, administrado por vía oral posee absorción intestinal, tiene una tasa de falla mayor que la vancomicina, especialmente en pacientes > 65 años y administrado por vía endovenosa puede alcanzar niveles terapéuticos a nivel colónico debido a la excreción biliar y colónica.
- Fidaxomicina, bactericida, no se absorbe sistémicamente, tiene un alto costo y no está disponible en Chile.

Las recomendaciones de tratamiento dependen de la gravedad del cuadro:

- a) Leve: vancomicina oral 125 mg cada 6 h por 10 días o metronidazol 500 mg cada 8 h por 10 días. Alternativa fidaxomicina 200 mg cada 12 h vía oral por 10 días. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal vancomicina oral 125 mg cada 6 h por 10 días.
- b) Grave: vancomicina oral 125 mg cada 6 h por 10 días o fidaxomicina 200 mg cada 12 h vía oral por 10 días. En pacientes que requieran continuar su tratamiento antibiótico de base se sugiere mantener la vancomicina hasta una semana después de terminada la terapia.
- c) Fulminante: vancomicina oral o por sonda nasogástrica 500 mg cada 6 h, puede asociarse a metronidazol endovenoso 500 mg cada 8 h por 10-14 días. Si existe íleo asociar con enemas de vancomicina 500 mg/100 ml de solución fisiológica, cada 6 h.

Cirugía

En términos generales el 1% de los pacientes con DACD requerirá cirugía y un 30% de las formas graves o fulminantes necesitará una cirugía de urgencia.

En los pacientes con presentación grave o fulminante se recomienda evaluación quirúrgica precoz, especialmente cuando presentan algún indicador de mal pronóstico como: hipotensión, fiebre > 38,5 °C, íleo o distensión abdominal importante, peritonitis, confusión, leucocitosis > 20.000, lactato elevado, falla multiorgánica o mala respuesta a terapia médica.

Considerar la indicación quirúrgica en los siguientes escenarios:

- a) Absolutas: perforación, isquemia colónica, síndrome compartimental abdominal, falla respiratoria que requiere ventilación mecánica, falla multiorgánica especialmente renal, deterioro cardiopulmonar con necesidad progresiva de drogas vasoactivas, peritonitis o empeoramiento del examen abdominal a pesar de tratamiento médico.
- b) Relativas: leucocitosis > 50.000, lactato elevado > 5 mmol/L.

Recurrencia

Confirmar que la recurrencia sea por un CD productor de toxina (EIA toxina A/B); considerar como diagnósticos diferenciales de la reaparición de la sintomatología

el síndrome intestino irritable (posinfeccioso), enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, colitis microscópicas y diarrea por fármacos

Primera recurrencia

a) Leve y grave:

- Si previamente se utilizó vancomicina:
 - Dosis decrecientes de vancomicina: vancomicina oral 125 mg cada 6 h por 14 días, luego 125 mg cada 12 h por 7 días, luego 125 mg cada 24 h por 7 días y finalmente 125 mg cada 2 o 3 días por 2-8 semanas.
 - Fidaxomicina 200 mg cada 12 h por 10 días.
- Si se utilizó metronidazol o fidaxomicina:
 - vancomicina oral 125 mg cada 6 h por 10 días.

b) Fulminante: similar al episodio inicial.

Segunda y subsecuentes

a) Leve y grave:

- Dosis decrecientes: vancomicina oral 125 mg cada 6 h por 14 días, luego 125 mg cada 12 h por 7 días, luego 125 mg cada 24 h por 7 días y finalmente 125 mg cada 2 o 3 días por 2-8 semanas.
- Fidaxomicina 200 mg cada 12 h por 10 días.
- Terapia secuencial: vancomicina oral 125 mg cada 6 h por 10 días, luego rifaximina 400 mg cada 8 h por 20 días.
- Trasplante microflora fecal con > 2 recurrencias.

b) Fulminante: similar episodio inicial, considerar trasplante microflora fecal.

Trasplante microflora fecal (TMF)

Confirmar que la recurrencia sea por un CD toxigénico.

Indicaciones

- Recomendada:
 - Mayor a dos recurrencias.
- En evaluación:
 - Una recurrencia con factores de riesgo para posteriores recurrencias (> 65 años, comorbilidad severa, creatinina $\geq 1,2$ mg/dl, necesidad de mantener terapia antimicrobiana, IgG antitoxina A/B baja), incluidos la forma grave y fulminante
 - Refractoriedad a terapia médica inicial.
 - Fulminante con íleo.

Prevención primaria

- Racionalizar uso de antibióticos y supresión ácida.
Uso probióticos (ciertas cepas o combinaciones) concomitante al uso antibiótico, especialmente en pacientes con factores de riesgo (*S. boulardii*; o combinación de dos cepas: *L. acidophilus* y *Lactobacillus casei*; 3 cepas: *L. acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* y *Bifidobacterium bifidum*; 4 cepas: *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subespecie *bulgaricus*, *B. bifidum* y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*).

- Existe evidencia que en paciente de riesgo podría realizarse profilaxis con vancomicina oral. Evaluar caso a caso.

Prevención secundaria

- Profilaxis con vancomicina oral: evaluar caso a caso su indicación en pacientes que presentaron un episodio DACD en los 12 meses previos o que son de alto riesgo para recurrencia (> 65 años, inmunosupresión) y que requieran usar antibióticos
- Anticuerpo monoclonal antitoxina B: existe evidencia de una menor tasa de recurrencia en pacientes de riesgo (mayores de 65 años y un episodio previo de DACD) al ser tratados concomitantemente con antibióticos y anticuerpo monoclonal antitoxina B.

Referencias

1. Brian Zuckerbraun, MD, FACS. Surgical management of Clostridioides (formerly Clostridium) difficile colitis in adults. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (consultado en febrero de 2021).
2. Ciarán PK, Lamont JT, Bakken JS. Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection in adults: Treatment and prevention. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (consultado en febrero de 2021).
3. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. Am J Gastroenterol. 2021;116(6):1124-1147.
4. Hernández-Rocha C, Pidal MP, Ajenjo HMC, et al. Consenso chileno de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a Clostridium difficile. Gastroenterol. latinoam 2016;27(2):79-100.
5. Jackson M, Olefson S, Machan JT, Kelly CR. A High Rate of Alternative Diagnoses in Patients Referred for Presumed Clostridium difficile Infection. J Clin Gastroenterol. 2016;50(9):742-746.
6. Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of Clostridium difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(2):166-174.
7. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7):e1-e48.
8. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. Gut. 2018;67(11):1920-1941.
9. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernández L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:572912.
10. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2020;159(2):697-705.

CONSTIPACIÓN CRÓNICA

Dra. Macarena Paz Hevia L.

Introducción

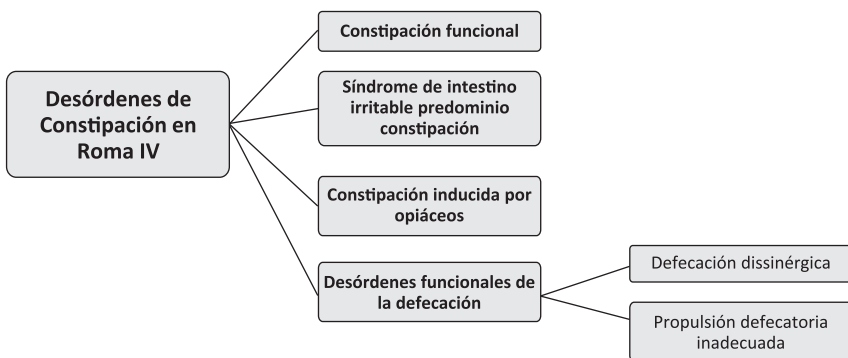
La constipación corresponde a un cuadro sindromático caracterizado por dificultad para defecar, ya sea por la disminución de la frecuencia de las evacuaciones, aumento en la consistencia de las heces y/o por la dificultad para el paso de las deposiciones.

Es una condición altamente prevalente y corresponde a una causa de consulta frecuente tanto en atención primaria como en la consulta de gastroenterólogos y coloproctólogos, representando una carga económica importante para los sistemas de salud. Afecta la vida cotidiana de los pacientes que la padecen, disminuyendo significativamente su calidad de vida.

La constipación puede ser aguda, secundaria a causas benignas como cambios en la dieta y estilo de vida (reducción de la ingesta de fibra, disminución de la actividad física, *stress*, necesidad de evacuar fuera del entorno habitual), secundaria a uso de fármacos, en el contexto de una obstrucción intestinal o por causas malignas en contexto tumoral. En este capítulo nos enfocaremos en la constipación crónica (CC), definida como aquella de más de tres meses de duración.

El término “estreñimiento” o “constipación” puede tener diferentes significados y variar entre individuos dependiendo de cómo el sujeto percibe su hábito intestinal. Es importante recalcar que la constipación no sólo corresponde a un número disminuido de deposiciones semanales (menos de 3 evacuaciones por semana), sino también a una defecación dificultosa, incompleta, que puede presentarse incluso diariamente. Este fenómeno puede ser aislado o ser parte de otros trastornos funcionales del tubo digestivo, recordando que estos trastornos muchas veces son parte de un continuo y se superponen entre sí.

Con el fin de unificar criterios y poder establecer criterios diagnósticos es que se publica el Consenso de Roma IV, que categoriza los desórdenes de constipación crónica en cuatro subtipos:



Se define constipación crónica idiopática o funcional según lo siguientes criterios:

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Constipación Funcional según Roma IV

<p>1. Debe incluir 2 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defecación dificultosa en > 25% de las defecaciones • Defecaciones duras (BSFS 1-2*) > 25% de las defecaciones • Sensación de evacuación incompleta > 25% de las defecaciones • Sensación de obstrucción anorrectal/bloqueo > 25% de las defecaciones • Maniobras manuales facilitadoras > 25% de las defecaciones (digitación, soporte del piso pelviano) • < 3 movimientos intestinales espontáneos semanales
<p>2. Deposiciones blandas rara vez presentes sin el uso de laxantes</p>
<p>3. Criterios insuficientes para síndrome de intestino irritable</p>

Criterios deben cumplirse en los últimos 3 meses, con inicio de síntomas al menos 6 meses previo al diagnóstico. *BSFS: Escala de Bristol.

Epidemiología

Estudios epidemiológicos internacionales revelan una prevalencia de CC entre un 10% y 40% de la población, probablemente determinado por diferencias en la metodología y criterios diagnósticos (Roma I, II, III y IV). Cifras reportadas en población mexicana varían entre 14% y 22%. No disponemos de epidemiología nacional.

La prevalencia de CC es mayor en mujeres, con una razón sexo femenino:masculino de 1,78 a 1,5. Se atribuye a factores hormonales, en base al mayor riesgo de constipación durante la fase lútea del ciclo menstrual y al efecto de la progesterona en el embarazo, además del daño del piso pelviano en el parto y cirugías ginecológicas. La prevalencia también aumenta con la edad, independiente del sexo, con cifras de 14% en menores de 23 años y de 30% en mayores de 70 años. La presencia de constipación en la familia también predispone a la CC individual, a cuadros más complejos, con más presencia de complicaciones, debut más temprano y duración más larga de la enfermedad.

Etiopatogenia

La constipación crónica puede ser primaria, es decir idiopática o funcional, o secundaria cuando es consecuencia de trastornos metabólicos, neurológicos, estructurales o por medicamentos (Tabla 2). Es de especial interés en este último grupo la constipación inducida por opiáceos, que en la Clasificación de Roma IV se catalogó como un nuevo trastorno funcional, independiente del resto de los trastornos intestinales. Se calcula que en Estados Unidos un 5% de la población es usuaria crónica de opiáceos, cifra en aumento en los últimos años, particularmente el grupo que los utiliza es por dolor crónico no oncológico. Se define como aparición de nuevos síntomas o empeoramiento de síntomas previos de constipación al iniciar, cambiar o aumentar la terapia con opiáceos. Se calcula que 40%-80% de los usuarios crónicos sufre de constipación inducida por opiáceos.

Tabla 2. Causas de constipación secundaria

Medicamentos Analgésicos (opiáceos) Anticolinérgicos Antiespasmódicos Antipsicóticos Antiparkinsonianos Antidepresivos tricíclicos Anticonvulsivantes Antiácidos que contienen aluminio Antihipertensivos (calcioantagonistas, alfa metildopa) Suplementos de hierro y calcio Diuréticos	Trastornos metabólicos Diabetes mellitus Hipotiroidismo Hipercalcemia Hipocalcemia Hipomagnesemia Uremia Porfiria Intoxicación por metales pesados Panhipopituitarismo
Trastornos anorrectales y colónicos Enfermedad hemorroidal Fisura anal Diverticulitis Proctitis postradiación Neoplasias malignas	Trastornos psiquiátricos Trastornos de la conducta alimentaria Síndrome depresivo Trastornos de somatización
Trastornos neurológicos Esclerosis múltiple Lesiones medulares Enfermedad de Parkinson Enfermedad vascular cerebral	Otras Miopatías Amiloidosis Escleroderma Trastornos cognitivos Inmovilidad prolongada

*Adaptado de Consenso mexicano sobre estreñimiento crónico.

Fisiopatología

La CC puede clasificarse en tres subgrupos según su fisiopatología, pudiendo existir sobreposición entre estos.

1) CC con tránsito colónico lento

La CC con tránsito colónico lento pura, sin desórdenes defecatorios (DD) es usada como un marcador de disfunción de la motilidad colónica, posiblemente por reducción de la inervación intrínseca y del número de neuronas de los plexos

mientéricos que secretan sustancia P, disminución de la producción de óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo, además de disminución del número de las células intersticiales de Cajal. La manometría intestinal puede evidenciar trastornos como la presencia de actividad no propagada y la reducción de las contracciones fásicas en respuesta a la comida.

2) CC asociado a desórdenes defecatorios

Presenta evidencia objetiva de evacuación rectal dificultosa, ya sea por un aumento de resistencia a la evacuación (hipertonía del esfínter anal interno o anismo, defecación dissinérgica por relajación incompleta del canal anal al momento del pujo o contracción paradójica del puborrectal, alteraciones estructurales) o por fuerzas de propulsión inadecuadas (fuerza rectal insuficiente en el pujo). La contribución precisa de la defecación dissinérgica a la CC no es clara, pues este patrón de defecación puede presentarse en sujetos sanos. Así mismo, hasta 50% de los pacientes con DD pueden también presentar constipación con tránsito lento.

3) CC con tránsito colónico normal

Se cree que diversos factores pueden estar involucrados en la CC con tránsito normal, como una ingesta calórica reducida, presencia de hiposensibilidad rectal y por tanto, la ausencia del estímulo para iniciar la evacuación (estímulo del arco sacro) y cambios en la microbiota colónica (disminución de la población de firmicutes y aumento de bacteroidetes, especialmente de flavobacterium).

Diagnóstico

El diagnóstico de constipación es principalmente clínico, en base a los criterios de la Clasificación de Roma IV para los cuatro subtipos (Tabla 1). En el caso de sospecha de desórdenes de la defecación, se requiere del testeo de la función anorrectal para confirmarlos.

La historia clínica es fundamental para caracterizar la constipación. Es importante consignar la edad, sexo, uso de fármacos (especialmente psicofármacos, analgésicos y opiáceos), antecedentes obstétricos en el caso de las mujeres, cirugías abdominales y de piso pelviano. Además, la edad de inicio de la constipación, si existe historia familiar de ella, antecedentes de abuso físico o sexual y de trastornos de la esfera psiquiátrica.

Es importante la anamnesis dirigida a los síntomas de constipación, como la frecuencia de evacuación, las características de las deposiciones en base a la Escala de Bristol (idealmente usar pictogramas), la presencia de dificultad al momento de evacuar, necesidad de pujo y esfuerzo defecatorio, cuánto tiempo el paciente se sienta a pujar. También documentar la presencia de eventos evacuatorios no exitosos, la sensación de evacuación incompleta posdefecación, la necesidad de digitación vía rectal o vaginal para evacuar o suspensión digital del piso pelviano y el uso de enemas o supositorios vía rectal. Evaluar la presencia de síntomas asociados como distensión abdominal, dolor abdominal o dolor de la región anorrectal que nos orienten a so-

breposición con intestino irritable y/o síndromes de proctalgia crónica. También es importante preguntar dirigidamente por signos de alarma como cambios del hábito intestinal en pacientes mayores de 50 años, antecedentes familiares de cáncer colorrectal y enfermedades inflamatorias intestinales, baja de peso, anemia ferropriva y presencia de sangre en las deposiciones.

Al examen físico evaluaremos el estado general del paciente, signos de anemia, hipotiroidismo, enfermedades neurológicas o del tejido conectivo. En el examen abdominal la presencia de sensibilidad a la palpación, distensión abdominal, presencia de masas. Es fundamental en el examen físico de la CC la realización del tacto rectal, que nos permitirá evaluar patología anorrectal como fisuras, hemorroides, estenosis, impactación fecal y patología tumoral, pero también un primer acercamiento a la función anorrectal. Primero realizamos el tacto en reposo y evaluamos el tono del esfínter anal interno y externo (tono en reposo y al contraer), presencia de contractura del músculo puborrectal y su sensibilidad, presencia del reflejo de la tos. Luego en maniobra de pujo evaluaremos el descenso perineal, la coordinación rectoanal y si existe contracción paradójica del puborrectal o falla en la relajación del esfínter anal (defecación dissinérgica). El tacto rectal tiene un 75% de sensibilidad y 87% de especificidad para detectar dissinergia *versus* estudios con manometría anorrectal.

Exámenes diagnósticos

Realizaremos estudios de laboratorio básico como hemograma y VHS, perfil tiroideo, perfil bioquímico en búsqueda de signos de alarma y causas secundarias. Se recomienda realizar anticuerpos de enfermedad celíaca (10% de los pacientes se pueden presentar con constipación) y estudio de intolerancia a la lactosa, además de test de aire espirado en búsqueda de sobrecrecimiento bacteriano intestinal si el paciente sufre de distensión abdominal asociada. La colonoscopia es un examen poco útil en constipación y debe ser solicitada como *screening* habitual en pacientes mayores de 50 años o ante signos de alarma.

El estudio específico se realiza en aquellos pacientes que han fallado a la terapia de primera línea, es decir laxantes, por un período de al menos 4 semanas. Ante la sospecha de desórdenes funcionales de la defecación el diagnóstico debe ser objetivado por al menos 2 técnicas de testeo de la función anorrectal.

1) Test de expulsión del balón

Este es un test sencillo, rápido y económico de realizar en el que se le pide al paciente que evacúe un balón de 50 cc (llenado con agua tibia), en posición sentada, simulando una defecación. El paciente debe ser capaz de evacuar el balón antes de 120 segundos. Esta prueba tiene una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 89%, con un valor predictivo negativo del 97% para la detección de defecación dissinérgica.

2) Manometría anorrectal

Nos permite evaluar la función anorrectal, la sensibilidad rectal y la presencia de reflejo rectoanal inhibitorio, ausente en patologías como la enfermedad de Hirschsprung y en ocasiones en enfermedad de Chagas. La creación y publicación reciente de la clasificación de Londres nos ha permitido unificar criterios para el diagnóstico de

los desórdenes anorrectales basados en mediciones fisiológicas objetivas. El trastorno más común corresponde a la defecación dissinérgica, parte de los desórdenes de la coordinación rectoanal (Grupo 3).

Desórdenes anorrectales según la Clasificación de Londres
Grupo 1: Desórdenes del Reflejo Rectoanal Inhibitorio
Grupo 2: Desórdenes del tono y contractilidad anal
Grupo 3: Desórdenes de la coordinación rectoanal
Grupo 4: Desórdenes de la sensibilidad rectal

3) *Defecografía por resonancia magnética nuclear*

Este examen es útil para identificar alteraciones anatómicas y de la dinámica del piso pelviano en reposo y al momento del pujo. Permite la visualización de las estructuras aledañas y de los tejidos blandos, identificando la contracción paradójal del puborrectal y también fenómenos de intususcepción, rectoceles, úlceras rectales solitarias, prolapso rectal, vaginal y vesical. Además, permite evaluar el grado de descenso perineal en la maniobra de pujo. Su mayor utilidad es ante la sospecha de alteraciones estructurales.

4) *Estudio de tránsito colónico*

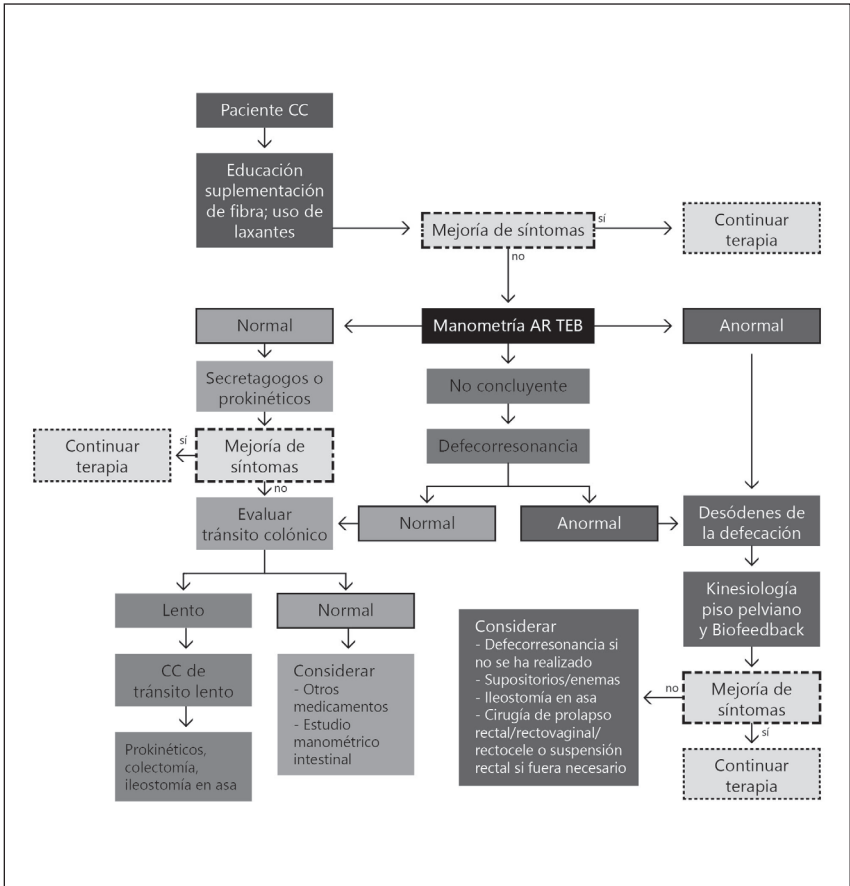
Nos permite estimar si hay una alteración en el tiempo de tránsito colónico. Es importante recordar que hasta 2/3 de los pacientes con tránsito lento además tienen desórdenes de la defecación. El tránsito puede normalizarse una vez corregidos estos desórdenes. La forma más fácil y económica de estimar el tránsito es con marcadores radioopacos, que se administran vía oral (24 marcadores) y luego se toma una radiografía de abdomen simple al quinto día. Lo esperable es que se hayan eliminado > 80% de los marcadores. Existen otras formas de estudiar el tránsito que además nos aportan información del intestino delgado y cámara gástrica, como la cintigrafía y la cápsula de motilidad, pero son técnicas más complejas, caras y poco disponibles. La manometría colónica y de intestino delgado se reservan para casos refractarios en que se piense en una resolución quirúrgica del cuadro.

Tratamiento

Es importante educar al paciente acerca de que la CC es una condición habitualmente benigna y tratable. También establecer objetivos realistas, explicando que no esperamos evacuaciones a diario, sino que el paciente logre deposiciones 3 a 4 veces a la semana y sin dificultad. Como medidas generales, se recomienda la ingesta de fibra proveniente de la dieta 25 a 30 g al día, evitando el exceso del consumo de fibra por el riesgo de distensión abdominal secundaria (por fermentación bacteriana a nivel intestinal). Además, aconsejar evacuar idealmente poscomidas (por la presencia del reflejo gastrocólico) y guiar a los pacientes a que

deben evacuar al momento de sentir deseos de hacerlo independiente del entorno en que se encuentren. Otras medidas como ingesta de 2 litros de agua y ejercicio son controversiales respecto a su evidencia.

- **Fibras:** la fibra soluble (psyllium) mejora los síntomas de constipación. Se comienza con 5 g al día en dosis dividida, aumentando cada 1 a 2 semanas hasta 10 a 15 g al día. El efecto puede demorar semanas en hacerse evidente. Es altamente efectivo, con un número necesario de tratar (NNT) de 2.
- **Laxantes osmóticos:** incluyen las soluciones basadas en polietilenglicol (PEG), citrato de magnesio, fosfato de sodio y carbohidratos no absorbibles. Estos productos hipertónicos extraen fluidos hacia el lumen por osmosis y aceleran el tránsito colónico. El más efectivo y seguro es el PEG con un NNT de 3.
- **Laxantes estimulantes:** son los derivados de difenilmetano (bisacodilo y picosulfato de sodio) y los derivados de antraquinonas (senna, aloe, cáscara sagrada). Ambos inducen contracciones colónicas propagadas de alta amplitud. Su uso se recomienda como rescate, cuando los pacientes no han evacuado por 2 a 3 días a pesar de su terapia habitual, con un NNT de 4.
- **Secretagogos:** son fármacos que estimulan el flujo de iones y agua hacia el lumen intestinal, acelerando el tránsito colónico y facilitando la defecación. Activan los canales apicales de cloro de los enterocitos vía prostaglandina E (lubiprostone) o vía guanilato ciclasa (linaclotide, plecanatide). Estos fármacos están aprobados en EEUU y Europa, pero no están disponibles en nuestro país.
- **Prokinéticos:** el prokinético más ampliamente utilizado es el prucalopride, un agonista selectivo de los receptores de serotonina 5-HT₄ que se encuentran a lo largo de todo el tracto digestivo. Ha demostrado aumentar el número de evacuaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes, con un NNT de 6. Importante recalcar que por su alta afinidad no se reportan efectos cardiovasculares adversos significativos.
- **Kinesiterapia de rehabilitación pelviperineal y biofeedback:** es el tratamiento de elección a corto y largo plazo de pacientes con constipación y defecación dissinérgica. El objetivo es restaurar la coordinación rectoanal durante el acto defecatorio y sus resultados son superiores al uso de laxantes, ejercicio, benzodiazepinas o relajantes musculares. Para esto el paciente mediante ayuda auditiva y visual se reentrena en aumentar la presión intraabdominal y a la vez relajar la musculatura del piso pelviano durante el pujo. Además, si coexiste hiposensibilidad rectal se trabaja en recuperarla, mediante ejercicios y neuromodulación de ser necesaria.
- **Terapia de estimulación del nervio sacro (SNS):** si bien hay evidencia sólida en incontinencia fecal, en constipación crónica su uso es discutido. Por esto, no se recomienda su uso en esta patología.
- **Cirugía:** se reserva para casos refractarios, excepcionales, en pacientes con tránsito colónico lento documentado refractarios a tratamiento (por lo menos 3 meses de terapia farmacológica y kinésica), sin trastornos anorrectales de la defecación y sin alteraciones de motilidad de otros segmentos del tubo digestivo. Además, deben contar con una evaluación psiquiátrica exhaustiva.



*Adaptado de Bharucha, A.; Lacy, B. Mechanisms, Evaluation and Management of Chronic Constipation. Gastroenterology 2020.

Referencias

1. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, López-Colombo A, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. Rev Gastroenterol Mex 2018;83(2):168-189.
2. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. Neurogastroenterol Motil 2020;32(2):e13762.
3. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. Gastroenterology 2020;158(5):1232-1249.

4. Oh SJ, Fuller G, Patel D, et al. Chronic Constipation in the United States: Results From a Population-Based Survey Assessing Healthcare Seeking and Use of Pharmacotherapy. *Am J Gastroenterol* 2020;115(6):895-905.
5. Lacy B, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1393-1407.
6. Bharucha AE, Wald A. Chronic Constipation. *Mayo Clin Proc* 2019;94(11):2340-2357.
7. Aziz I, Whitehead WE, Palsson OS, Törnblom H, Simrén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14(1):39-46.
8. Crockett S, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology* 2019;156(1):218-226.
9. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation. *Gastroenterology* 2013;144(1):218-238.

ISQUEMIA MESENTÉRICA

Dr. Alex Navarro R.

La isquemia mesentérica representa un grupo de patologías, que afectan significativamente el flujo sanguíneo intestinal. Es de difícil diagnóstico, pues inicialmente los síntomas y los signos abdominales pueden ser inespecíficos, lo que condiciona un diagnóstico más tardío si no existe alta sospecha. El diagnóstico precoz logrará mejorar el pronóstico, pues la mortalidad y morbilidad de esta patología aún es alta. En isquemia aguda, la mortalidad ha disminuido desde 70%-80% a 25%-30%, gracias a los avances en las medidas de soporte de las Unidades de pacientes críticos.

Anatómicamente la circulación intestinal depende del tronco celíaco (irriga estómago, duodeno proximal, hígado, páncreas y bazo), la arteria mesentérica superior (irriga duodeno distal, yeyuno, íleon, colon ascendente y transversal hasta el ángulo esplénico) y la arteria mesentérica inferior (irriga colon desde el ángulo esplénico hasta el recto superior). Existen colaterales entre estas arterias a través de la arcada de Bühler, arcada de Riolo y la arteria marginal de Drummond. Para que exista isquemia significativa, se debe reducir más de 70% el flujo en 2 o más arterias principales. También en condiciones de hipoperfusión, 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 25%-30%, principalmente destinado a mucosa y submucosa. En situaciones de isquemia aguda, se activan enzimas lisosomales, interleucinas y radicales libres, produciéndose edema parietal y hemorragia submucosa. La permeabilidad intestinal aumenta, favoreciendo el pasaje de gérmenes (translocación bacteriana). En el músculo intestinal se produce un aumento inicial del tono, para luego evolucionar a la atonía, dilatación y necrosis transmural cuando la isquemia persiste. Con oclusión vascular completa, la necrosis ocurrirá en 6 horas.

Formas de isquemia intestinal

Tipo de isquemia	Arterial	Venosa
Aguda	Embolia arterial mesentérica (20%-30%) Trombosis arterial mesentérica (5%-10%) Isquemia arterial no oclusiva (5%-10%) Colitis isquémica (50%)	Trombosis venosa mesentérica (10%-15%)
Crónica	Isquemia mesentérica crónica (5%)	

Isquemia arterial mesentérica aguda

La isquemia arterial mesentérica aguda puede ser secundaria a embolia arterial (lo más frecuente), trombosis arterial o vasoconstricción en condiciones de bajo flujo, también llamada isquemia no oclusiva.

La embolia arterial mesentérica es resultado de trombos que viajan por la circulación esplácnica, generalmente originados en el corazón (fibrilación auricular, valvulopatías, prótesis valvulares, endocarditis con vegetaciones, miocardiopatías dilatadas, infarto agudo al miocardio reciente con trombo intracavitario), y menos frecuentemente en la aorta (placas ateroscleróticas). El 6,3% de las embolias periféricas afecta la arteria mesentérica superior. La ausencia de arritmia al momento del examen no descarta esta posibilidad, y se debe plantear en todo caso de dolor abdominal súbito. Los síntomas y signos atribuibles son dolor abdominal agudo (88%-95%), vómitos (75%-82%), diarrea (57%-70%), embolia previa (33%-48%), signos peritoneales de ingreso (17%).

La trombosis arterial mesentérica deriva de una patología aterosclerótica crónica que compromete muchos territorios, entre ellos el mesentérico superior. Los factores de riesgo son hipertensión arterial crónica, tabaquismo, dislipidemia y diabetes, entre otros. En el 50% de pacientes existe una historia de dolor abdominal recurrente tipo angina intestinal y baja de peso.

La isquemia mesentérica no oclusiva, corresponde a la reducción significativa del flujo secundario a vasoespasmo. Es de especial importancia en cirugía coronaria, *shock* de cualquier etiología, insuficiencia cardíaca, arritmia, hemodiálisis con marcada hipotensión, sepsis, pancreatitis con hipovolemia, vasoconstrictores espláncnicos y digitálicos.

Los síntomas en la isquemia arterial mesentérica aguda se pueden agrupar en fases evolutivas, aunque en ocasiones se entremezclan:

- 1.ª) Dolor intenso y aumento en peristaltismo, a veces con urgencia evacuatoria.
- 2.ª) Íleo y atenuación transitoria del dolor.
- 3.ª) Signos de irritación peritoneal por progresión de la necrosis.
- 4.ª) Sepsis por translocación bacteriana y shock séptico.

Diagnóstico

El laboratorio de la isquemia arterial mesentérica aguda es inespecífico, pero se puede observar elevación de proteína C reactiva, acidosis metabólica, azotemia prerenal, aumento de hematocrito por hemoconcentración. Algunos marcadores como leucocitosis, Dímero-D y lactato tienen baja especificidad, elevándose en etapas avanzadas de isquemia.

Se han descrito nuevos y promisorios marcadores, que son proteínas citosólicas del enterocito, liberadas a circulación en situaciones de isquemia, como alfa glutatión S-transferasa (GST), proteína intestinal ligadora de ácidos grasos (I-FABP), albúmina modificada por isquemia. Su utilidad es limitada (sensibilidad y especificidad 70%-80%) y no están disponibles en nuestro medio.

Imágenes

La tomografía computada de abdomen-pelvis con contraste, presenta el mejor rendimiento diagnóstico, especialmente la modalidad multicorte helicoidal. Puede detectar la oclusión arterial, gas venoso intramural (neumatosis) o portal, pérdida de contraste en pared intestinal, infarto en otros territorios abdominales. La presencia de abundante líquido intersticial o aire libre, dan cuenta de una fase de infarto intestinal.

Mediante reconstrucciones en la fase de contraste endovenoso (AngioTAC) se puede observar la anatomía vascular y establecer él o los segmentos afectados.

Otras técnicas radiológicas tienen menor rendimiento en este escenario. La radiografía simple puede detectar tardíamente signos de gravedad. La ecotomografía doppler dúplex de mesentérica es operador-dependiente y no detecta oclusiones mesentéricas distales. La resonancia demanda más tiempo y su disponibilidad es menor.

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.

Si no existen signos de infarto, se prefiere la terapia vía angiográfica. Con catéteres especiales es posible realizar aspiración del trombo y si se observan signos de estenosis arterial significativa, es posible realizar angioplastia e instalar stents. En caso de falla del tratamiento endovascular, existe como alternativa realizar arteriotomía y, posteriormente, la embolectomía mediante balón de Fogarty. Si la estenosis arterial es significativa, es posible instalar stent en forma retrógrada (ROMS).

Si se sospecha infarto intestinal, el tratamiento debe ser quirúrgico. Se debe restablecer el flujo mesentérico, además de realizar resección del segmento no viable. La revisión de la vitalidad intestinal se verifica luego de unos 30 minutos, lo que permitirá definir si se requiere una nueva resección de segmentos no viables. En caso de duda, se puede realizar laparostomía contenida y “*second look*” en 12 o 24 h.

En los casos de trombosis con estenosis arterial significativa o de gran longitud, en que no es posible instalar stent (anterioro o retrógrado), se debe revascularizar construyendo puente aorto-mesentérico (idealmente con material autólogo).

En isquemia mesentérica aguda no oclusiva, el manejo será angiográfico, mediante infusión de vasodilatadores (nitroglicerina, papaverina, glucagón o prostaglandina E1), excepto cuando se sospeche infarto intestinal constituido, en que irá a una resección segmentaria.

Trombosis venosa mesentérica

La trombosis venosa mesentérica (TVM) es 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 mutación del factor V Leiden, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, resistencia a la proteína C activada, déficit de homocisteína, síndrome antifosfolípidos, como procoagulantes. Otros factores protrombóticos serían tabaquismo, cirrosis, hipertensión portal, tumores malignos, anticonceptivos orales e incluso la infección por SARS-CoV-2. De los factores locales, se puede asociar a apendicitis, diverticulitis e infecciones ginecológicas.

El síntoma predominante es el dolor abdominal difuso e intermitente, a veces

de días o semanas de evolución. Puede cursar con distensión abdominal, irritación peritoneal y fiebre. Los vómitos, diarrea y sangrado digestivo generalmente son más tardíos. Los hallazgos de laboratorio son similares a los descritos para isquemia arterial aguda. El estudio de los factores procoagulantes se difiere al menos seis meses, privilegiando el inicio de la terapia anticoagulante.

La tomografía computada 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 o no de signos de infarto. Si la evolución inicial no demuestra mejoría, se debe repetir el estudio de imágenes, pues ante la sospecha de evolución a infarto intestinal, se debe considerar la resección segmentaria.

La TVM se trata con anticoagulantes, los cuales deben mantenerse por al menos seis meses. Además de warfarina y acenocumarol, existe como alternativa el uso de los nuevos anticoagulantes (dabigatrán, argatroban, rivaroxaban, apixaban).

Colitis isquémica

Es la forma más común de isquemia intestinal, generalmente en mayores de 60 años, que compromete en forma variable, por lo que no es posible estimar su real incidencia.

Se puede asociar a cirugía de *bypass* coronario o 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).

Habitualmente el compromiso es segmentario y las áreas más frecuentemente comprometidas son ángulo esplénico, unión rectosigmoidea y colon descendente, que son áreas de flujo límite anastomótico. Sin embargo, la isquemia de colon derecho es mucho más sintomática, con mayor necesidad de cirugía y mayor morbimortalidad.

Los síntomas clásicos son dolor abdominal leve a moderado, diarrea y sangrado intestinal bajo no masivo, leve resistencia abdominal. Sin embargo, el espectro de manifestaciones dependerá de la profundidad del daño vascular.

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 aprecian macrófagos cargados con hemosiderina. Cuando el daño es moderado se producirá una ulceración, que se reparará con tejido de granulación. Si la lesión es profunda, las capas musculares destruidas se reemplazan por tejido fibrinoide, que da origen a fibrosis y posterior estenosis del segmento comprometido. La gangrena y perforación son la expresión del daño transmural fulminante.

En el período agudo, el diagnóstico diferencial se realiza con colitis ulcerosa, colitis infecciosa (incluyendo *Clostridium difficile*) y diverticulitis. Las formas más severas pueden ser indistinguibles de una isquemia arterial mesentérica. En fase crónica, si existe estenosis, se debe diferenciar de carcinoma, linfoma y enfermedad de Crohn.

Diagnóstico

El laboratorio inicial es inespecífico, al igual que en casos de isquemia mesentérica superior. La tomografía computada o incluso una radiografía simple de abdomen, que demuestre neumoperitoneo, megacolon, aire intramural (neumatosis) o aire en la vena porta, significa isquemia avanzada o infarto colónico. Si además se demuestra líquido libre, posiblemente se ha iniciado el compromiso peritoneal. La oclusión de ramas periféricas en territorio mesentérico inferior a veces no es visible.

En pacientes sin signos de irritación peritoneal, el diagnóstico se puede confirmar con colonoscopia. Se debe realizar sin sobredistender, idealmente insuflando con CO₂. Permite tomar biopsias en las áreas afectadas, que generalmente respetan el recto. Se puede observar eritema, friabilidad, focos hemorrágicos intramucosos, ulceraciones superficiales, ulceraciones profundas, ulceraciones lineales longitudinales. El aspecto violáceo puede reflejar presencia de necrosis. La presencia de estenosis puede corresponder a fenómenos cicatriciales, por compromiso previo.

Tratamiento

Las medidas básicas consisten en reposo intestinal, hidratación endovenosa, protección gástrica, antibióticos de amplio espectro, estabilización de la presión arterial, suspensión de vasoconstrictores y digitálicos. Entre 80% y 85% mejora con estas medidas. El uso de pentoxifilina o vardenafil solo se ha evaluado en modelos animales.

Se puede planificar colonoscopia de control a 3-6 meses, a fin de certificar la curación de la mucosa o bien detectar secuelas cicatriciales.

La terapia quirúrgica se reserva para casos con necrosis, sangrado masivo, megacolon tóxico, episodios recurrentes de sepsis sin otro origen y estenosis colónica sintomática. No intentar anastomosis primaria en pacientes con gangrena colónica. Según el caso, se opta por resección segmentaria con colostomía 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 posprandial precoz (15-30 minutos posingesta), generalmente cólico, progresivo, en área periumbilical e irradiada a flancos (84%-100%), acompañándose de baja de peso al reducir la ingesta alimentaria para evitar el dolor (79%-98%). 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 tomografía computada con AngioTAC permite estimar el grado de obstrucción y definir las características anatómicas previo a la elección de algún método de revascularización. La angiografía por resonancia magnética también es útil. La arteriografía con fines diagnósticos se utiliza para casos dudosos al AngioTAC. La ecotomografía doppler-dúplex es operador-dependiente, pero puede determinar las características del flujo en el territorio mesentérico y, además, puede observar el comportamiento frente a una comida de prueba.

Los estudios funcionales permiten correlacionar con mayor precisión si los síntomas se deben a isquemia. La tonometría gástrica o intestinal mide CO₂ en la mucosa, que aumenta con respecto a la medición plasmática, en casos de isquemia mesentérica. Tiene sensibilidad de 78% y errores de interpretación. La espectroscopía de luz visible mide saturación de O₂ a nivel de la mucosa, con sensibilidad de 90% y especificidad de 60%. Son poco aplicables y otros métodos están aún en desarrollo.

Tratamiento

El tratamiento angiográfico se ha convertido progresivamente en el tratamiento de elección. La angioplastia, sumado a la instalación de stent otorga una tasa de éxito técnico de 82%-100%, con mortalidad en procedimiento de 0-13%, permeabilidad primaria de 97%-100% y la tasa de recurrencia es de 10-20% anual.

En los casos que falla el tratamiento angiográfico percutáneo, se puede intentar en forma quirúrgica el stent mesentérico retrógrado (ROMS) o la construcción de puentes aorto-mesentéricos (con material autólogo o protésico). Los resultados demuestran una tasa de éxito de 59%-100%, mortalidad de 0%-16% y recurrencia de 10%-26%.

A posteriori deben mantener terapia antiagregante combinada, con clopidogrel y ácido acetilsalicílico por seis meses, para continuar posteriormente sin clopidogrel.

Causas infrecuentes de isquemia mesentérica

Mecánicas: Disección arterial, compresión del ligamento arcuato, embolia tumoral, neurofibromatosis y fibrosis retroperitoneal.

Drogas: Digitálicos, ergotamina, anticonceptivos, diuréticos, cocaína, vasopresina y pseudoefedrina.

Hematológicas: Trombocitosis, amiloidosis, coagulación intravascular diseminada y policitemia.

Endocrinas: Diabetes mellitus y carcinoide.

Vasculopatías: Tromboangeítis obliterante, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, enfermedad de Behçet.

Referencias

1. Brandt L, Boley S. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000; 118:954-968.
2. Carver T, Vora R, Taneja A. Mesenteric ischemia. *Crit Care Clin* 2016;32:155-171.
3. Sinha D, Kale S, Kunderagi NG, Sharma S. Mesenteric ischemia: a radiologic perspective. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Nov 23. doi: 10.1007/s00261-020-02867-y.
4. Memet O, Zhang L, Shen J. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. *Ann Transl Med* 2019;7(16):394.
5. van Dijk LJ, van Noord D, de Vries AC, et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(2):179-188.
6. Kühn F, Schiergens TS, Klar E. Acute Mesenteric Ischemia. *Visc Med*. 2020;36(4):256-262.
7. Gnanapandithan K, Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(4):17.
8. Xu Y, Xiong L, Li Y, Jiang X, Xiong Z. Diagnostic methods and drug therapies in patients with ischemic colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(1):47-56.
9. Demetriou G, Nassar A, Subramonia S. The Pathophysiology, Presentation and Management of Ischaemic Colitis: A Systematic Review. *World J Surg*. 2020;44(3):927-938.
10. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;39:213-218.

COLITIS ULCEROSA

Dr. Manuel Álvarez L.

Consideraciones generales

La colitis ulcerativa o colitis ulcerosa (CU) es la principal entidad dentro de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Se caracteriza por una inflamación de la mucosa del colon, de etiología desconocida, de curso crónico y alterna períodos de remisión y actividad. Siempre está afectado el recto, la extensión proximal es variable y puede alcanzar hasta el ciego.

La incidencia y prevalencia han aumentado en las últimas décadas en occidente, con tasas de 8-14/100.000 y 120-200/100.000 personas, respectivamente. También en nuestro país se ha comunicado un aumento de la frecuencia de hospitalizaciones por esta condición. Puede manifestarse a cualquier edad y afecta, ambos sexos, pero es más frecuente entre los 15 y los 50 años, con leve predominio femenino.

Etiopatogenia y Fisiopatología

La etiología de la CU es desconocida, pero la identificación de factores inmunológicos, ambientales, genéticos y vasculares implicados en el desarrollo de la inflamación crónica ha permitido importantes avances terapéuticos.

Factores inmunológicos

Existe una disregulación de la respuesta del sistema inmune innato y adaptativo de la mucosa intestinal frente a los microorganismos del lumen intestinal. En condiciones normales esta respuesta es controlada y autolimitada, pero en la CU se produce una respuesta inmune sostenida e intensa contra los antígenos luminales, favorecida por el daño mucoso, disregulación de las uniones estrechas epiteliales, aumento de la permeabilidad intestinal, aumento de la adherencia bacteriana a las células epiteliales y alteración de los mecanismos de autofagia. En este contexto se produce un aumento de diversos mediadores proinflamatorios, tales como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 y citoquinas, junto a un aumento de linfocitos T CD4⁺ y del reclutamiento de leucocitos. Adicionalmente, hay una disminución de los mecanismos antiinflamatorios de la mucosa evidenciado por una menor actividad del TGF-B y de los linfocitos T reguladores.

Factores genéticos

El riesgo es mayor en familiares de primer grado de pacientes con CU. Diversas variantes genéticas se han asociado a la CU, que es genéticamente mucho más heterogénea que la enfermedad de Crohn.

Factores ambientales

a) Dieta y EII

No existe una clara asociación entre elementos específicos de la dieta y CU. Sin

embargo, la dieta ejerce una influencia importante sobre la microbiota intestinal. En modelos animales, dietas altas en azúcares y en grasas provocan una disbiosis, con una consecuente alteración en la expresión de genes de la inmunidad innata, aumento de la permeabilidad de la barrera mucosa y promoción de inflamación intestinal.

b) Tabaco

Es el factor de riesgo ambiental mejor documentado para EII. En la CU, la suspensión del tabaco es un factor de riesgo para su aparición. Es posible que el tabaco ofrezca alguna protección para la CU, pero no está recomendado su uso o mantención.

c) Fármacos

En algunos estudios el uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o de anticonceptivos orales se ha asociado a un aumento absoluto en la incidencia de CU.

Factores vasculares

La expansión del endotelio y la angiogénesis, mediada por factores inflamatorios es un marcador de actividad inflamatoria, que se asocia a un aumento de las moléculas de adhesión, de la capacidad de coagulación y de la función de barrera endotelial, lo que aumenta la migración de células inflamatorias a las zonas dañadas del intestino.

Diagnóstico

La CU no tiene un marcador diagnóstico patognomónico. El diagnóstico es el resultado de la integración de antecedentes clínicos, de laboratorio, endoscópicos e histológicos y del descarte de otras etiologías, infecciosas y no infecciosas. Generalmente es posible distinguir entre la CU y enfermedad de Crohn, pero entre el 5 y 15% de los casos son calificados como EII indeterminada, lo que no es tan grave ya que la evaluación y el manejo inicial es bastante similar entre ambas enfermedades.

Manifestaciones clínicas

- Dolor abdominal, habitualmente cólico, intermitente, de predominio posprandial y en hemiabdomen inferior, a veces nocturno. Si el dolor es continuo o intenso debe sospecharse una complicación como un megacolon.
- Diarrea disintérica, prolongada, crónica o recurrente, generalmente asociada a pujo, urgencia y tenesmo rectal.
- Síntomas sistémicos y extraintestinales variables, incluyendo compromiso del estado general, baja de peso, anorexia, fiebre y anemia, siendo este último el más frecuente. También puede haber afectación osteoarticular, cutánea, de la mucosa oral u ocular, del hígado y del sistema cardiovascular o respiratorio.
- En el examen abdominal, la distensión abdominal, especialmente si hay signos peritoneales o alteraciones hemodinámicas, hace sospechar complicaciones como megacolon tóxico o peritonitis. El megacolon tóxico corresponde a una rápida

dilatación del colon (mayor a 6 cm en el examen radiológico), que se manifiesta con signos de *shock* séptico y disminución de ruidos intestinales, pudiendo llegar a la perforación intestinal. Si existe fiebre mayor de 38 °C, debe plantearse una complicación infecciosa. La búsqueda de signos extradigestivos en mucosas, ojos, piel, articulaciones nos ayuda al planteamiento de una EII. La detección de signos carenciales, anemia y baja de peso, nos ayuda a precisar el estado nutricional del paciente.

Laboratorio

El hemograma permite evaluar la presencia de anemia, leucocitosis, desviación a izquierda y alza de la VHS. En conjunto con la proteína C reactiva (PCR) permiten evaluar la inflamación sistémica. La calprotectina fecal es el indicador de inflamación colónica más utilizado. Niveles superiores a 200 ug/g de heces sugieren EII y justifican una colonoscopia.

La albuminemia, función renal, electrolitos plasmáticos y pruebas hepáticas permiten evaluar el compromiso sistémico de la enfermedad. Perfil de hierro y niveles de vitamina B12 deben evaluarse en caso de anemia y sospecha de malabsorción.

Las infecciones pueden acompañar, desencadenar o simular una crisis de EII. Según la sospecha clínica se debe realizar coprocultivo o parasitológico de deposiciones. Los estudios basados en técnicas moleculares, como PCR para *Clostridioides difficile* y múltiples enteropatógenos han mejorado la identificación de agentes infecciosos. En crisis graves o refractarias a corticoides se recomienda el estudio de citomegalovirus (CMV) en biopsias colónicas.

Colonoscopia

Es el examen de elección para el diagnóstico, permite establecer la intensidad y extensión de las lesiones, detectar complicaciones, obtener biopsias y eventualmente realizar procedimientos terapéuticos. El compromiso endoscópico es generalmente continuo desde el recto, aunque en algunos casos puede ser parcheado. Se caracteriza por edema y eritema de la mucosa, granularidad, fragilidad, erosiones o microulceraciones y a veces úlceras. Se debe examinar la zona perianal y el íleon distal siempre que sea posible. En crisis graves puede ser suficiente una rectoscopia para evaluar el daño mucoso y tomar biopsias. La colonoscopia está contraindicada si se sospecha perforación.

Histología

La alteración de la arquitectura de las criptas es el principal signo de cronicidad en la histología. Habitualmente existe infiltrado linfoplasmocitario (crónico) de la lámina propia de la mucosa, con depleción global de mucina, signos regenerativos del epitelio (criptas irregulares y ramificadas), exudado de polimorfonucleares al lumen de las criptas (abscesos crípticos), pérdida del epitelio y erosiones. Puede haber afectación de la zona más superficial de la submucosa. El grado de inflamación de las zonas afectadas tiende a ser similar. Al momento del diagnóstico, 30%-50% de los

pacientes tienen rectosigmoiditis, 20%-30% colitis izquierda y 20% colitis extensa (que supera el ángulo esplénico).

Estudios de imágenes

Permiten plantear diagnósticos diferenciales, diagnosticar complicaciones y detectar afectación de zonas inaccesibles al estudio endoscópico. La radiografía de abdomen simple se utiliza si se sospecha perforación, megacolon tóxico u obstrucción intestinal. El enema baritado ha sido reemplazado por tomografía computada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM), eventualmente instilando agua por una sonda rectal (coloclistis).

Enfrentamiento terapéutico

El enfrentamiento terapéutico de la CU se basa de acuerdo con el grado de actividad de la enfermedad (leve, moderado o grave) y la extensión del compromiso (proctitis, colitis izquierda o colitis extensa), lo que guía el tratamiento y puede predecir la evolución de la CU. El tratamiento de la CU es expresamente abordado en capítulos específicos de este libro.

Pronóstico e historia natural

Si bien los pacientes con CU requieren control y tratamiento médico permanente, la mayor parte de ellos lleva una vida laboral, familiar y social completamente normal. Sin embargo, diversas complicaciones pueden afectar a los pacientes con CU, derivadas de la misma enfermedad o del tratamiento médico o quirúrgico. Durante las crisis pueden aparecer infección por *C. difficile* o CMV, anemia, desnutrición, trombosis venosa y megacolon tóxico. A largo plazo, pueden desarrollar colangitis esclerosante primaria (CEP), infecciones sistémicas, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y neoplasias. Dentro de las complicaciones derivadas de la terapia médica, es importante mencionar que, si bien el riesgo de linfoma hepatoesplénico es mayor en usuarios de inmunomoduladores y anti-TNF, su incidencia es muy baja (6 por 10.000 pacientes/año). Los pacientes con CU tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, especialmente si existe CEP asociada, colitis extensa de más de 8 años de evolución o colitis izquierda de más de 16 años de evolución. En estos casos se debe realizar una vigilancia endoscópica cada 1 a 3 años.

Referencias

1. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al.; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):1035-1058. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.001. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25747596.
2. Cosnes J. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1786-1794.
3. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Ma-

- nagement of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450-1461. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31945371; PMCID: PMC7175923.
4. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(11):654-664. doi: 10.1038/nrgastro.2016.116. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27580687.
 5. Jaime F, Riutort MC, Alvarez-Lobos M, Hoyos-Bachilloglu R, Camargo CA Jr, Borzutzky A. Solar radiation is inversely associated with inflammatory bowel disease admissions. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6-7):730-737. doi: 10.1080/00365521.2017.1307444. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28362210.
 6. Ordás I, Eckmann L. Ulcerative colitis. *The Lancet* 2012;380:1606-1619.
 7. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al.; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736. doi: 10.1056/NEJMoa1606910. PMID: 28467869.
 8. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al.; VARSITY Study Group. Vedolizumab *versus* Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1215-1226. doi: 10.1056/NEJMoa1905725. PMID: 31553834.
 9. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al.; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1201-1214. doi: 10.1056/NEJMoa1900750. PMID: 31553833.
 10. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55(6):749-753. s.f.

ENFERMEDAD DE CROHN

Dres. Rodrigo Quera P. y Paulina Núñez F.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye dos patologías principales, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), que difieren en su fisiopatología, áreas del tracto gastrointestinal afectadas, síntomas, complicaciones, evolución de la enfermedad y manejo. Aunque la etiología de la EC es aún desconocida, factores genéticos, inmunológicos y ambientales contribuyen a su inicio y progresión. La EC se caracteriza por un compromiso discontinuo de la pared (áreas afectadas entre áreas de aspecto normal) de cualquier parte del tubo digestivo (principalmente íleon y colon), de evolución crónica, con brotes de inflamación transmural que pueden producir dolor abdominal, diarrea, obstrucción, perforación con abscesos y/o enfermedad perianal.

La EC debe ser considerada una enfermedad progresiva que conlleva un daño arquitectural acumulativo según el número brotes que presente. Entre un 20%-50% de los pacientes presentan manifestaciones sistémicas o extraintestinales que afectan la calidad de vida de los pacientes y los resultados del tratamiento a largo plazo, incluyendo riesgo de hospitalización, complicaciones y cirugía. Es importante considerar que un 50% de los pacientes con EC desarrollarán complicaciones, ya sea estenosis o fístulas, o necesitarán cirugía dentro de los primeros 10 o 20 años desde el diagnóstico.

Epidemiología

La incidencia de EC es de 0-20,2 casos por 100,000 personas-año en Norteamérica y 0,3-12,7 casos por 100,000 personas-año en Europa. La mayor prevalencia de EC ha sido reportada en Europa (322 casos por 100,000 personas en Alemania) y Norteamérica (319 casos por 100,000 personas en Canadá). Desde principios del siglo XXI, la incidencia de EC ha aumentado a nivel mundial, con un rápido incremento en países en vías de desarrollo en Asia, África, Latinoamérica y el Caribe, similar a lo observado hace algunas décadas en los países desarrollados. Este aumento en la incidencia de EC refleja la influencia del estilo de vida occidental, en particular la dieta, urbanización y la industrialización en el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Aunque en Chile no contamos con datos sobre incidencia y prevalencia, estudios realizados en centros terciarios confirman un aumento en el número de casos y hospitalizaciones por esta enfermedad en los últimos años.

Aunque la EC se presenta generalmente en pacientes entre los 20 a 40 años, la incidencia también está aumentando en la población pediátrica y en mayores de 60 años.

Patogenia

El riesgo de aparición y progresión de la EC está influenciado por factores ambientales y de la microbiota en sujetos genéticamente predispuestos. Los factores

genéticos son más importantes en el desarrollo y evolución de la EC que en la CU (concordancia entre gemelos monocigoto de un 50% para EC *versus* un 15% para CU). Desde el descubrimiento del gen NOD2/CARD15 el año 2001, más de 200 locus han sido asociados con el riesgo de desarrollar una EC, muchos de los cuales están relacionadas con otras enfermedades inmunomediadas. Sin embargo, en pacientes con EC estos locus se expresan en un bajo porcentaje y de manera heterogénea. Los locus más importantes en el desarrollo y evolución de la EC son el NOD2 (asociado con EC de íleon), el gen de la autofagia ATG1621 y el gen receptor de la IL-23. Sin embargo, solo el 13% de heredabilidad de la enfermedad se explica por los factores genéticos, demostrando que factores ambientales son más importantes en el desarrollo y evolución de la EC.

El hábito tabáquico ha sido identificado como el factor de riesgo ambiental modificable más importante para el desarrollo y la evolución de la EC. El tabaquismo, activo o pasivo, se asocia a aparición más temprana de la enfermedad, necesidad de inmunosupresión, mayor necesidad de cirugía y mayores tasas de recurrencia poscirugía. La exposición a antibióticos en la infancia y el uso de antiinflamatorios no esteroideos también han sido asociados al riesgo de desarrollar EC. Por otra parte, la lactancia materna y el uso de estatinas serían factores de protección.

La disbiosis intestinal (alteración en la composición de la microbiota) es una característica de la EC y la dieta es probablemente el factor ambiental más relevante. Cambios en la composición de los alimentos desde una dieta rica en fibras y bajo en grasas a una dieta con alta cantidad de alimentos procesados y con un alto contenido de aditivos se asocian a un desbalance de la microbiota intestinal (disminución de Firmicutes, Bacteroidetes y *Faecalibacterium prausnitzii* y sobreexpresión de enterobacterias como *E. coli* adherente-invasiva). Estudios también han demostrado alteración en la composición de virus y hongos de la microbiota intestinal. La inflamación intestinal en la EC provoca una alteración en la función de la barrera intestinal (aumento de la permeabilidad intestinal) con desregulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, que también contribuye a alterar la microbiota.

Cuadro clínico

La EC tiene diferentes presentaciones o fenotipos: estenosante (asociada a fibrosis y retracción), penetrante (asociada a fistulas entre el intestino y otras estructuras y formación de abscesos), inflamatorio (no penetrante y no estenosante), siendo los dos primeros de mayor gravedad. Además, los pacientes pueden presentar compromiso perianal con fistulas o abscesos (30% al año del diagnóstico). Aunque al momento del diagnóstico el fenotipo inflamatorio es el más frecuente, una proporción creciente, que puede llegar a un 50% a los 20 años desde el diagnóstico, evolucionará hacia fenotipos penetrante o estenosante, lo que se considera parte de la historia natural de la enfermedad. Los segmentos afectados permanecen en general estables (aproximadamente 33% de los pacientes presentan un compromiso de colon, 33% ileocolónico y 33% de intestino delgado). Un porcentaje variable de pacientes (0,3%-56%) pueden presentar además un compromiso del tracto gastrointestinal superior que puede o

no estar asociado a un compromiso ileocolónico. La presencia de un compromiso proximal aumentará la gravedad de la EC.

Los síntomas son inespecíficos y dependen de la localización y gravedad del brote. Incluyen síntomas generales, como fatiga, anemia, fiebre o baja de peso y digestivos, como náuseas, vómitos, dolor abdominal o perianal y diarrea, con o sin sangre. Un porcentaje de los pacientes (hasta 40%) presentará compromiso extraintestinal ya sea oral, articular, dermatológico, oftalmológico, hepático o vascular, lo que puede presentarse antes del diagnóstico de EC. Un porcentaje de las manifestaciones extraintestinales pueden ser secundarias a eventos adversos a los fármacos. Dentro de la estrategia de tratamiento por objetivos, la ausencia de dolor abdominal y diarrea (frecuencia de las deposiciones) son síntomas reportados por el paciente que deben ser considerados como objetivos a alcanzar.

Diagnóstico

La colonoscopia completa con ileoscopia es el *gold estándar* para el diagnóstico y seguimiento de la EC permitiendo además la obtención de biopsias. El área afectada presenta generalmente un compromiso en parches destacando la presencia de erosiones aftoideas (úlceras con diámetro < 5 mm) o úlceras longitudinales que dan un aspecto en empedrado. En ocasiones, áreas de estenosis de longitud variable pueden ser apreciadas en íleon y/o colon. La cápsula endoscópica está indicada en pacientes con alta sospecha de EC, pero con colonoscopia o estudio de imágenes negativo. La imposibilidad de tomar biopsias, posibilidad de retención, accesibilidad y costos deben ser considerados al momento de su indicación. Aunque la enteroscopia es una estrategia diagnóstica que permite la evaluación del intestino delgado, es un examen invasivo, que consume tiempo y de alto costo, por lo que está recomendado en pacientes en que el diagnóstico histológico es necesario o cuando se requiere terapia endoscópica.

La evaluación histológica de las biopsias endoscópicas o quirúrgicas es útil en el diagnóstico diferencial de la EC y otras patologías entre las que destaca la CU, neoplasias, isquemia e infecciones. Aunque no existe una alteración histológica 100% específica de EC, la presencia de inflamación crónica transmural y discontinua sumado a alteraciones crónicas (distorsión y acortamiento de las glándulas) y agudas (abscesos cripticos y criptitis) apoyan el diagnóstico. Es importante considerar que los granulomas no caseificantes, considerados casi patognomónicos, se encuentran solo en el 30% y 50% de las biopsias y piezas quirúrgicas, respectivamente.

Debido a la naturaleza transmural de la EC, estudios de imágenes, como la ecotomografía, enterografía por resonancia nuclear magnética (RNM) o tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis son útiles para evaluar la actividad, extensión y complicaciones de la enfermedad (estenosis, fistulas o abscesos). Es posible plantear que, en un futuro cercano, la curación imagenológica sea incluido como un objetivo a alcanzar en pacientes con EC. El riesgo de la radiación y el costo económico de los exámenes deben ser considerados al momento de definir la monitorización de estos pacientes. La RNM de pelvis y la endosonografía son los métodos de elección en la

evaluación de pacientes con enfermedad perianal, la cual debe incluir una evaluación por coloproctología.

Los biomarcadores, proteína C reactiva y calprotectina fecal, son herramientas no invasivas útiles en el seguimiento de los pacientes con EC. Valores de calprotectina fecal de 200-250 $\mu\text{g/g}$ y 100 $\mu\text{g/g}$ han sido planteados como objetivos a alcanzar en pacientes con EC fenotipo inflamatorio y prevención de recurrencia poscirugía, respectivamente. Marcadores serológicos como anticuerpos antineutrófilo citoplasmático perinuclear (pANCAs) y el anticuerpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs), no se recomiendan en el diagnóstico o seguimiento de pacientes con EC. En un futuro cercano, marcadores de la microbiota podrían tener un papel en el diagnóstico y definición de la gravedad de la EC.

Medidas generales

A igual que en CU, los pacientes con EC tienen mayor riesgo de neoplasia. Un programa de vigilancia de cáncer colorrectal, de piel y linfoproliferativo, entre otros, debe ser considerado. La inmunización (vacunas contra virus hepatitis A, virus hepatitis B, *neumococo* (prevenar 13, pneumo 23), papiloma virus, influenza, refuerzo de vacuna *difteria-tétanos-pertussis* y meningococo en grupos de riesgo como es en personal de salud, establecimientos militares y trabajo con preescolares) al momento del diagnóstico y un control de niveles de vitamina D también deben formar parte del manejo integral en pacientes con EC.

Durante el embarazo el manejo debe ser multidisciplinario y lo ideal es programarlo cuando la enfermedad se encuentre en remisión, entregando información precisa a la paciente, familiares y obstetra tratante, respecto a la seguridad de la mayoría de los fármacos durante la gestación y la necesidad de mantener el tratamiento durante todo el embarazo. La evaluación nutricional y un manejo adecuado de los factores psicológicos son también pilares importantes en el manejo de estos pacientes.

Tratamiento

Al momento del diagnóstico o de un brote, la evaluación de la gravedad de la actividad inflamatoria y la evolución de la enfermedad en el tiempo determinan la estrategia terapéutica más apropiada para cada paciente (terapia personalizada). La opinión del paciente debe ser considerada en cada una de las decisiones terapéuticas.

En la actualidad los objetivos de la terapia incluyen la remisión clínica y la curación endoscópica y/o radiológica (remisión profunda), ya que esto se asocia a una mayor probabilidad de remisión libre de esteroides, menor riesgo de cirugía, menores tasas de recaídas y una mejor calidad de vida. El resultado será más favorable mientras más precozmente se logre la remisión profunda, por lo que este objetivo debe ser considerado desde el inicio por el equipo tratante. Dos conceptos deben ser considerados al momento de elegir un tratamiento farmacológico. Por una parte, está la terapia de inducción que consiste en aquellos fármacos que permiten alcanzar la

remisión o ausencia de actividad inflamatoria intestinal y la terapia de mantenimiento que incluye a aquellas estrategias farmacológicas que logran mantener una remisión clínica y endoscópica sostenida en el tiempo.

Terapia convencional no biológica

Los corticoides, tales como budesonida y prednisona, han sido la piedra angular del manejo de la EC por décadas. Estos fármacos están recomendados en la inducción de remisión de la EC, pero no como terapia de mantenimiento de la remisión. Mesalazina o sulfasalazina deberían ser indicados solo como terapia de inducción en pacientes con EC de colon leve (ausencia de úlceras profundas y enfermedad extensa) y en dosis altas (> 3 g/día). El uso de antibióticos está indicado en pacientes con enfermedad perianal, absceso intraabdominal y prevención de recurrencia en pacientes con factores de bajo riesgo. Por otra parte, los tiopurínicos (azatioprina/6-mercaptopurina) solo están indicados para mantener la remisión. El metotrexato puede ser utilizado en inducción y mantención. En la actualidad, estos inmunomoduladores también son utilizados en combinación con los fármacos biológicos antifactor de necrosis tumoral (TNF) para prevenir la formación de anticuerpos que lleven a una pérdida de la actividad del biológico. Por otra parte, estudios han planteado que no serían útiles asociados a otros biológicos no anti-TNF (antiintegrinas o anti-p40 II12/23).

Terapia biológica

En las últimas dos décadas, el uso de biológicos, incluyendo anti-TNF (infliximab, adalimumab y certolizumab), antiintegrina (natalizumab y vedolizumab) y anti-p40 de la interleuquina 12/23 (ustekinumab) han transformado el algoritmo de manejo de la EC. Estos fármacos pueden ser usados tanto en la fase de inducción como de mantenimiento. Su uso precoz (dentro de los primeros 2 años de diagnóstico), sobre todo en pacientes con factores de gravedad o de alto riesgo (Figura 1), ha permitido modificar la evolución y el pronóstico, mejorando su calidad de vida. Dos escenarios se pueden dar con estos fármacos: una falla primaria al biológico (falta de respuesta posterior a la fase de inducción) que se da hasta en un 30% a 40% de los pacientes o una pérdida de respuesta secundaria (pérdida de efectividad después de alcanzar la remisión posinducción) que se da en un 40% de los pacientes durante el 1.º año de tratamiento. Mecanismos de farmacocinética y farmacodinámica explican ambos escenarios. La medición de niveles plasmáticos del biológico y de anticuerpos contra este (principalmente anti-TNF) permitirán definir cuál es la mejor estrategia terapéutica (agregar un inmunomodulador, optimizar el fármaco, ya sea aumentando la dosis y/o acortando la frecuencia de administración o cambiar de biológico del mismo grupo o con otro mecanismo de acción). Dado la ausencia de estudios que comparen la efectividad de estos fármacos de manera simultánea en EC, la decisión sobre qué biológico indicar se basa en la experiencia del médico tratante con un biológico en particular considerando su eficacia, seguridad y comorbilidades del paciente (edad, antecedentes de infecciones, neoplasias o presencia de manifestaciones extraintestinales entre otras). Es importante considerar que, en nuestro país, actualmente solo infliximab y adalimumab se encuentran incluidos en la Ley Ricarte Soto para EC.

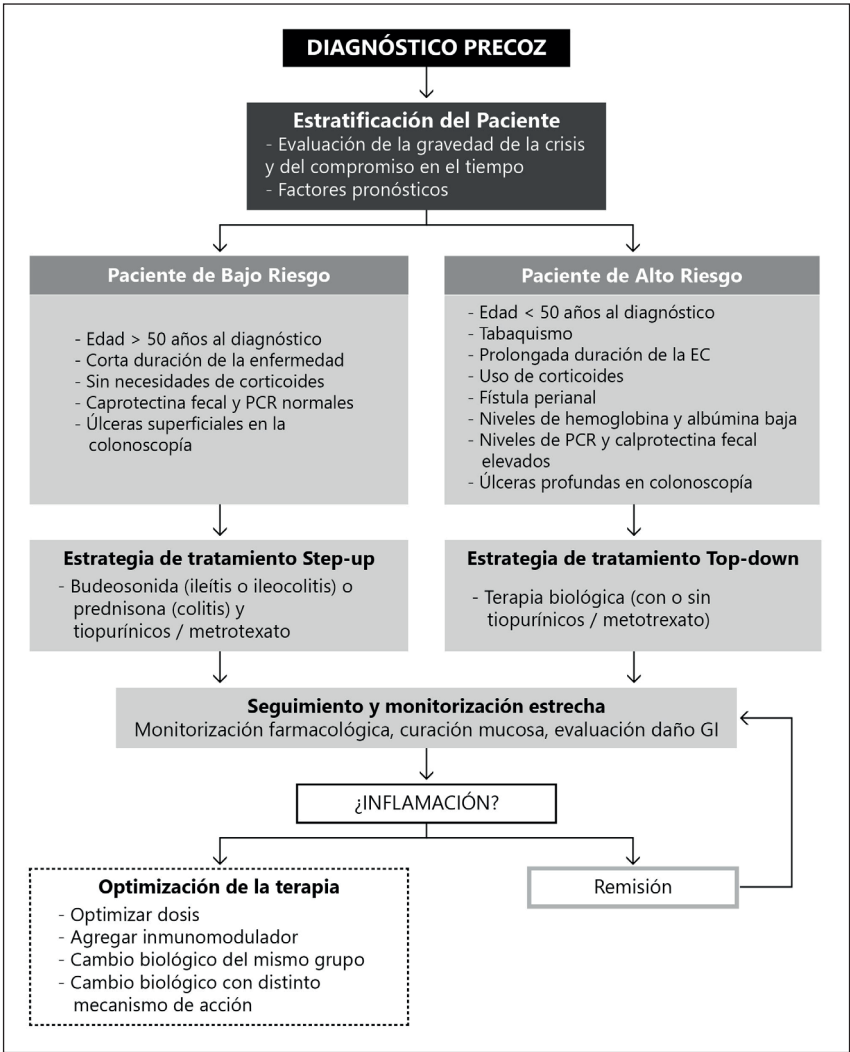


Figura 1. Estrategia de manejo en la enfermedad de Crohn.

Aunque estas terapias biológicas dirigidas a vías inmunológicas específicas han sido un avance importante en el tratamiento de la EC, la necesidad de administración parenteral, el potencial desarrollo de inmunogenicidad y la pérdida de respuesta en el tiempo, ha planteado la necesidad de buscar nuevas estrategias terapéuticas como es el caso de nuevas terapias biológicas (anti-IL 23) o las moléculas pequeñas dentro

de los cuales se encuentran los inhibidores de las janus kinases o los agonistas de los receptores de la esfingosina-1 fosfato entre otras, las cuales se encuentran actualmente en fase de estudio.

Aunque existe consenso acerca de la importancia de planear una estrategia de tratamiento basada en objetivos, aún existe debate respecto a los criterios para plantear una eventual suspensión del tratamiento (inmunomoduladores o terapia biológica) cuando el paciente se encuentra en remisión clínica, endoscópica, radiológica e histológica por un período prolongado.

La colonoscopia no solo es útil en el diagnóstico de la EC y la vigilancia de cáncer colorrectal, sino también en el manejo de las estenosis. Por otra parte, la radiología intervencional es una opción terapéutica para el drenaje de abscesos en pacientes con fenotipo penetrante.

Terapia quirúrgica

Aproximadamente un 50% de los pacientes con EC va a requerir cirugía a lo largo de la evolución de la enfermedad. La decisión quirúrgica debe tomarse luego de evaluación por un equipo multidisciplinario, ser lo más conservadora posible y realizarse en las mejores condiciones nutricionales. La prevención de la recurrencia posquirúrgica debe individualizarse, de acuerdo con los factores de riesgos del paciente. Se recomienda control con calprotectina fecal a los 3 meses y colonoscopia a los 6 meses, con el fin de definir las opciones terapéuticas.

La patología perianal debe ser evaluada en conjunto con el coloproctólogo. Las opciones terapéuticas incluyen terapia farmacológica (tiopurínicos, biológicos principalmente infliximab/adalimumab), instalación de sedales, opciones quirúrgicas y tratamiento de células madre, entre otras.

Referencias

1. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases throughout Latin America and the Caribbean: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:304-312.
2. Simian D, Quera R. Inflammatory bowel disease in Latin America: A systematic review. *Value Health Reg Issues*. 2019;20:19-20.
3. Jaime F, Riutort MC, Álvarez-Lobos M, et al. Solar radiation is inversely associated with inflammatory bowel disease admissions. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:730-737.
4. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383:2652-2664.
5. Núñez P, Cleveland NK, Quera R, et al. The evolving role of endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: going beyond diagnosis. *World J Gastroenterol* 2021;27:2521-2530.
6. Núñez FP, Mahadevan U, Quera R, et al. Treat-to-target approach in the management of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44:312-319.
7. Núñez P, Ibáñez P, Pizarro G, et al. Embarazo en Enfermedad Inflamatoria Intestinal: no solo 9 meses de cuidado. *Rev Med Chile* 2020;148:1806-1812.

8. Quera R, Simian D, Núñez P, et al. Are patients with Inflammatory Bowel Disease receiving adequate immunisation. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44:198-205.
9. Ibáñez P, Quera R, Lubascher J, et al. Algoritmos de tratamiento de la Enfermedad de Crohn desde una experiencia local. *Rev Clínica Las Condes* 2018;29:663-677.
10. Sedano Muñoz R, Quera Pino R, Lubascher Correa J, et al. Evaluation of de-escalation of anti-TNF- α therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2019;42:133-140.

— MANEJO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES. INDUCCIÓN Y MANTENCIÓN —

Dras. Verónica Silva F. y Tamara Pérez J.

Introducción

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), comprenden la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas entidades presentan períodos de actividad alternados con períodos de remisión, lo que se traduce en una afectación de la calidad de vida de los pacientes y hasta el momento no existe una terapia curativa. Los tratamientos actualmente disponibles incluyen aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores y agentes biológicos. La elección del tratamiento se basa en el tipo de EII (CU o EC), la valoración de la actividad y extensión, y la localización anatómica. La gravedad de la enfermedad se determina considerando: 1) los síntomas del paciente, su intensidad, la discapacidad asociada y el impacto sobre la calidad de vida; 2) la carga inflamatoria medible utilizando marcadores objetivos de actividad y extensión de la enfermedad y 3) el curso de la enfermedad, considerando el daño estructural del intestino, el número de brotes y las manifestaciones extraintestinales. De acuerdo con esto, los pacientes pueden catalogarse como de bajo o alto riesgo de progresión y complicaciones, lo que ayuda a decidir la terapia más apropiada para cada paciente (estos conceptos se resumen en las Tablas 1 y 2). Por otro lado, podemos decir que el tratamiento de las EII tiene dos fases y objetivos; la primera es la inducción de la remisión (que se describe como la mejoría o resolución completa de los síntomas que puede asociarse a una mejoría o curación endoscópica de la mucosa) y la segunda es la mantención de la remisión, con la intención de prevenir recaídas. Algunos medicamentos que se utilizan en la inducción no necesariamente son útiles para mantener la remisión.

Estratificación de riesgo en pacientes con EII

Ver Tablas 1 y 2.

Manejo enfermedad de Crohn

Pacientes con actividad leve, bajo riesgo. Terapia de inducción

Budesonida con recubrimiento entérico es la terapia de elección para inducir remisión en los pacientes con compromiso de íleon distal, ileocecal o colon proximal. La dosis de inducción es de 9 mg/día por cuatro semanas y luego reducción gradual (3 mg/día) cada dos a cuatro semanas, hasta completar 8-12 semanas de tratamiento. Cuando existe compromiso del colon izquierdo, se sugiere terapia de inducción con prednisona 40 mg/día por una semana, reducción gradual de 5-10 mg por semana

Tabla 1. Estratificación de los pacientes con EC según riesgo de complicaciones o progresión de la enfermedad

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Actividad Inflamatoria	<ul style="list-style-type: none"> - Limitado compromiso anatómico. - Proteína C reactiva normal. - Albúmina normal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad extensa (afectación ileal > 40 cm o pancolitis). - Proteína C reactiva elevada. - Albúmina baja.
Daño estructural	<ul style="list-style-type: none"> - Úlceras superficiales aftosas o pequeñas. - Ausencia de fístulas, abscesos o estenosis. - Sin cirugías intestinales previas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones mucosas grandes o profundas. - Fístula y/o absceso perianal. - Resecciones intestinales previas, particularmente de segmentos > 40 cm. - Presencia de estenosis.
Impacto en la calidad de vida	<ul style="list-style-type: none"> - Impacto modesto de la enfermedad en las actividades diarias. - Sin exposición previa a agentes biológicos y/o inmunosupresores. - Sin hospitalizaciones previas relacionadas con enfermedades en el último año. - Ausencia de síntomas o actividad leve de la enfermedad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de estoma. - Más 10 deposiciones blandas/semana - Falta de mejoría sintomática con exposición previa a agentes biológicos y/o agentes inmunosupresores. - Impacto significativo de la enfermedad en actividades de la vida diaria. - Presencia de síntomas anorrectales (dolor anorrectal, urgencia intestinal, incontinencia, secreción, tenesmo). - Anemia. - Dolor abdominal diario. - Uso de corticoides en el último año.

Tabla 2. Estratificación de pacientes con CU según riesgo de complicaciones o progresión de la enfermedad

Bajo riesgo	Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas leves o moderados (≤ 6 deposiciones diarias con o sin sangre). - Sin síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso) - Actividad endoscópica leve o moderada (sin úlceras profundas). - Proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación y/o calprotectina fecal normales o levemente alteradas. - Sin manifestaciones extraintestinales. - Diagnóstico a la edad > 40 años. - Albúmina normal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad diagnóstico < 40 años. - Colitis extensa. - Frecuentes brotes que requieren esteroides/corticodependencia. - Historia de hospitalizaciones. - Historia de falla a anti-TNF. - Úlceras profundas a lo largo del colon.

y suspender después de 1-2 meses. Respecto al uso de aminosalicilatos; en general su uso no es recomendado en EC; la mesalazina (o mesalamina) no ha demostrado eficacia. Mientras que sulfasalazina (3 a 6 g/día por 16 semanas), tiene una efectividad inferior a los glucocorticoides y suele ser mal tolerada.

En pacientes asintomáticos, en los que una colonoscopia de rutina detecta incidentalmente erosiones pequeñas y superficiales (aftas), se recomienda control clínico y de laboratorio sin terapia y repetir la colonoscopia en 6-12 meses.

Pacientes con actividad leve, bajo riesgo. Terapia de mantención

Una vez alcanzada la remisión, la budesonida se reduce o se suspende. Si no es posible suspender budesonida en 3-6 meses, debe considerarse el uso de inmunomoduladores o biológicos. El monitoreo es clínico, bioquímico y endoscópico. En caso de recaídas clínicas poco frecuentes y enfermedad no progresiva, que continúan cumpliendo criterios de EC de bajo riesgo, la budesonida puede ser utilizada de forma episódica. Los pacientes con recaídas frecuentes (a intervalos < 1-2 años) tienen riesgo de complicaciones relacionadas con la EC y deben recibir terapia de mantención con inmunomoduladores y/o biológicos. El metotrexato (MTX), solo por vía subcutánea, es una alternativa efectiva para inducir y mantener remisión, en pacientes con enfermedad de bajo riesgo, corticodependientes o intolerantes a tiopurínicos.

Pacientes con actividad moderada-grave, alto riesgo. Terapia de inducción

La terapia de inducción depende de las características del paciente (edad, comorbilidades), de la enfermedad (fenotipo, cirugías, hospitalizaciones, etc.), respuesta a terapias previas y preferencias del paciente. Dentro de las terapias de primera línea se encuentran los agentes biológicos. En pacientes sin uso previo de anti-TNF α , generalmente se utiliza terapia combinada (anti-TNF α más un inmunomodulador; tiopurínicos o metotrexato) para prevenir la inmunogenicidad. Algunos pacientes pueden ser candidatos para monoterapia con anti-TNF. Esto incluye a los mayores de 60 años, hombres jóvenes que prefieren evitar las tiopurinas, pacientes con serología (-) para el virus de Epstein Barr o aquellos con mayor riesgo de complicaciones infecciosas o malignidad. Las terapias anti-IL 12/23 o antiintegrina generalmente se administran como monoterapia, dada su baja inmunogenicidad.

Hasta el momento tres anti-TNF α han sido aprobados para su uso en la EC: infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y certolizumab pegol (CPZ). IFX y ADA son los preferidos para la inducción de la remisión. Aunque no hay ensayos controlados aleatorios que los comparen directamente, parece no haber diferencias significativas entre IFX y ADA, mientras CPZ puede ser menos efectivo para inducir la remisión. Las principales diferencias entre ellos son la vía de administración (intravenosa [iv] para IFX y subcutánea [sc] para ADA y CPZ), la estructura del anticuerpo (humanizado en el caso ADA y CPZ, mientras que IFX es quimérico), los intervalos de administración y la vida media. Los biosimilares (copias de anti-TNF α) han demostrado un perfil de eficacia y seguridad similar a los productos de referencia. Los tiopurínicos sólo se recomiendan en combinación con terapias biológicas, dado su lento inicio de acción. La azatioprina (AZA) o la 6-mercaptopurina (6-MP) se pueden iniciar gradualmente, con una dosis inicial sugerida de 50 mg por día para cualquiera de los fármacos o en una dosis más alta si el genotipo de tiopurina metiltransferasa (TPMT) es normal. La

dosis total es 2-2,5 mg/kg para AZA y 1-1,5 mg/kg para 6-MP. Su uso requiere un control regular con hemograma y pruebas hepáticas y control dermatológico anual (riesgo de cáncer de piel no melanoma).

Los corticoides tienen un inicio de acción rápido y sólo están indicados para inducir la remisión en la EC. La dosis habitual es de 40 a 60 mg de prednisona o equivalente, durante 8-12 semanas con disminución progresiva de la dosis, que sirva de “puente” para el tratamiento de mantención a largo plazo (por lo general con tio-purinas o biológicos). En brotes graves, que requieren hospitalización se utilizan por vía iv (metilprednisolona 60 mg o hidrocortisona 100 mg cada 6-8/h por 1 semana y traslape a la vía oral) luego de descartar alguna complicación séptica.

Otras terapias disponibles:

Ustekinumab. Es un anticuerpo anti-IL 12/23 que fue aprobado por la FDA para su uso en pacientes adultos con EC activa de moderada a grave. Está recomendado en pacientes sin contacto previo con biológicos o aquellos con falla de anti-TNF. La terapia de inducción es 6 mg/kg por vía iv y la dosis de mantención es de 90 mg por vía sc cada ocho semanas. Los eventos adversos comunes incluyen infecciones y nasofaringitis.

Vedolizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-alfa-4-beta-7 integrina que bloquea la migración de los leucocitos al intestino. La dosis de inducción es 300 mg por vía iv a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas en la fase de mantención. Las reacciones adversas incluyen cefaleas, artralgias y nasofaringitis. Vedolizumab se utiliza a menudo como tratamiento de primera línea para pacientes mayores de 60 años o con antecedentes de malignidad o complicaciones infecciosas.

Natalizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la integrina alfa-4, que bloquea la migración de leucocitos en forma no selectiva a los sitios de inflamación. Si bien es eficaz en la inducción de la remisión en la EC, su uso es limitado debido a su asociación con eventos adversos graves, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Los pacientes con EC moderada o grave que no responden a la terapia de inducción estándar, con síntomas e inflamación persistentes pueden requerir resección quirúrgica. Se debe evaluar el riesgo de recurrencia posoperatoria y presencia de enfermedad residual, para definir el manejo médico posterior.

Pacientes con actividad moderada-grave, alto riesgo. Terapia de mantención

Tras lograr remisión clínica, endoscópica e histológica con terapia combinada, se recomienda mantenerla por al menos 1-2 años. Después de ese lapso se puede considerar la suspensión del inmunomodulador, especialmente en aquellos pacientes con mayor riesgo de efectos adversos, incluyendo linfomas hepatoesplénicos de células T (hombres jóvenes), pacientes mayores de 60 años y pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanoma recurrente. Aún es incierta la duración óptima de la terapia biológica o inmunomoduladora como terapia de mantención, pero pacientes de alto riesgo con enfermedad agresiva requerirán terapia de por vida con al menos un agente.

Manejo colitis ulcerosa

Pacientes con actividad leve-moderada, bajo riesgo. Terapia de inducción

Proctitis o Proctosigmoiditis: La terapia de elección es mesalazina tópica en supositorios 1 g/día en caso de compromiso rectal y espumas o enemas (2 y 4 g/día) si existe compromiso de colon sigmoides. Se puede duplicar la dosis en caso de respuesta insuficiente. La mejoría de los síntomas comienza a la semana de tratamiento, sin embargo la remisión clínica se observa a las 4-6 semanas. Como terapias alternativas, ya sea por hipersensibilidad o intolerancia, es posible usar corticoides en enema (hidrocortisona 100 mg/60 ml solución fisiológica) en ciclos cortos de 2 a 4 semanas, mesalazina oral en dosis altas > 3 g/día o sulfasalazina 4 g/día (en pacientes con artritis asociada a EII). De no existir remisión clínica a las 4 semanas, agregar mesalazina oral en dosis mayor de 3 g/día o corticoides vía oral como budesonida MMX 9 mg/día o prednisona 40-60 mg día por tiempo acotado de 8-12 semanas con disminución progresiva de la dosis.

Colitis izquierda o extensa: La combinación de mesalazina oral 3-4,5 g/día (o sulfasalazina 4 g) más mesalazina tópica es superior a la monoterapia. La respuesta clínica se observa en 2-4 semanas. En casos refractarios se sugiere agregar durante ocho a doce semanas budesonida MMX 9 mg/día o prednisona 40-60 mg con disminución progresiva de la dosis. Se prefiere budesonida por menor riesgo de efectos adversos. Los pacientes que no pueden suspender la budesonida por reaparición de los síntomas dentro de las ocho semanas posteriores a la interrupción, requerirán prednisona oral o un agente biológico. La remisión clínica con prednisona se observa a la semana de tratamiento, sin embargo su uso no está recomendado a largo plazo por sus efectos adversos. Los pacientes que no respondan a prednisona oral se deben considerar hospitalizar para tratamiento endovenoso.

Pacientes con actividad leve-moderada, bajo riesgo. Terapia de mantención

En general se continúa el agente y la dosis de inducción, excepto si se utilizaron corticoides (tópicos o sistémicos). En pacientes con proctitis o proctosigmoiditis que respondieron a mesalazina tópica es posible disminuir la dosis o la frecuencia. En proctitis, si se trata del debut de la enfermedad, se sugiere suspender el tratamiento tópico luego de 12 meses, manteniendo control estricto para detectar precozmente recaídas. Si el paciente ha presentado más de un brote por año, se sugiere mantener la terapia tópica de manera indefinida. Para la proctosigmoiditis se sugiere no suspender terapia. La mesalazina oral se puede reducir a 2-3 g/día, excepto en pacientes con recaídas frecuentes.

En pacientes corticodependiente o refractarios a mesalazina, las opciones de tratamiento incluyen tiopurínicos (AZA o 6-MP) o los agentes biológicos disponibles. No se recomienda el uso de probióticos, curcumina o antidiarreicos en el tratamiento de inducción o mantención de la CU.

Pacientes con actividad moderada-severa, alto riesgo. Terapia de inducción

El 15% de los pacientes con CU pueden experimentar un curso agresivo de la enfermedad, y el 20% de estos pacientes pueden requerir hospitalización con riesgo

de colectomía. El objetivo de la terapia es obtener la curación mucosa, aumentar la probabilidad de una remisión sostenida sin corticoides y prevenir hospitalizaciones y cirugías. La elección de la terapia debe ser individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente, el riesgo de eventos adversos, uso de otros medicamentos, terapia previa para CU, accesibilidad/costo de la terapia, preferencia y adherencia. La mayoría de los fármacos que se indican para inducir la remisión se continúan como terapia de mantención si son eficaces, excepto ciclosporina y corticoides.

Las terapias de inducción de primera línea incluyen corticoides o biológicos, en monoterapia o combinados. Ni las tiopurinas ni el MTX se recomiendan en esta fase, la primera por su lento inicio de acción y el MTX porque no ha demostrado eficacia en CU.

Corticoides: La dosis de prednisona oral recomendada es de 40-60 mg/día, disminuyendo en 5-10 mg/día cada semana. La respuesta se observa en la primera semanas. Concomitante se debe realizar la evaluación previa para el uso de terapia ahorradora de corticoides con tiopurínicos. Si no se logra la respuesta clínica después de una a cuatro semanas se debe considerar la hospitalización.

Biológicos: Las opciones en CU incluyen:

- 1) **Anti-TNF (IFX, ADA, Golimumab) con o sin inmunomodulador (AZA o MTX):** la respuesta clínica varía desde unos pocos días hasta ocho semanas. La terapia combinada es más eficaz que la monoterapia anti-TNF o la monoterapia con tiopurinas.
- 2) **Vedolizumab:** en CU moderada a grave, especialmente en pacientes que requieran un mayor perfil de seguridad. Su uso no está recomendado en crisis grave de CU.
- 3) **Ustekinumab:** en CU moderada a grave.

En los últimos tiempos se han incorporado las llamadas “*moléculas pequeñas*”, que incluyen:

- 1) **Tofacitinib:** Pan-JAK inhibitor que actúa preferentemente sobre JAK1 y JAK2, en forma dosis dependiente. Está recomendado en CU activa moderada a grave con respuesta insuficiente, pérdida de respuesta o intolerantes al tratamiento convencional o a un agente biológico.
- 2) **Ozanimod:** es un modulador de S1PR1 y S1PR5, que bloquea el egreso de linfocitos desde los linfonodos, impidiendo la migración linfocitaria al intestino inflamado. Fue aprobado recientemente por la FDA para su uso en CU moderada a grave, siendo el primer S1PR modulador aprobado en EII.

En pacientes sin respuesta a un biológico, que mantienen inflamación activa en ausencia de infección, es posible utilizar otro biológico o tofacitinib. Para anti-TNF se recomienda medir niveles y presencia de anticuerpos para ajuste de la terapia según resultados.

Pacientes con actividad moderada-severa, alto riesgo. Terapia de mantención

Las opciones incluyen tiopurinas o biológicos con o sin inmunomodulador aso-

ciado. No se utilizan los corticoides para mantención de la remisión. La elección de la terapia depende del agente utilizado en la inducción. Para las tiopurinas, puede realizarse una dosificación empírica y gradual (2-2,5 mg/kg/día para azatioprina y 1,5 mg/kg/día para 6-mercaptopurina) o una basada en la actividad enzimática de la tiopurina metiltransferasa (TMPT), que se relaciona con la toxicidad y efectividad de la droga. La medición de metabolitos de tiopurínicos permite un ajuste de dosis. Respecto de los biológicos, anti-TNF, antiintegrina y antiinterleukina son efectivos en los pacientes con CU que lograron la remisión con estos agentes. La duración óptima de la terapia biológica aún es incierta. En caso de recaídas o respuesta parcial se puede ajustar la terapia según estudio de niveles y detección de anticuerpo del agente al igual que en la etapa de inducción.

Pacientes con CU grave

Será tratado en el capítulo correspondiente “Manejo del Brote Grave de Colitis Ulcerosa”.

Referencias

1. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. JAMA. 2021; 325(1):69-80.
2. Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ. Positioning Therapies in the Management of Crohn’s Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(6):1268-1279.
3. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn’s. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):22.
4. Siegel CA, Whitman CB, Spiegel BMR, et al. Development of an index to define overall disease severity in IBD. Gut. 2018;67(2):244-254.
5. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2020;14(1):4-22.
6. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2020;158:1450-1461.
7. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2019;156:748.
8. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol 2019;114:384.
9. Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, Tremaine WJ. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2019;156:769.
10. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2019; 68:s1.

MANEJO DEL BROTE GRAVE DE COLITIS ULCEROSA

Dres. Gonzalo Pizarro J. e Ignacio Alfaro P.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica de etiología desconocida, caracterizada por alternar períodos de actividad y de remisión. Durante la evolución de la enfermedad aproximadamente un 20% de los pacientes puede presentar un brote grave, por lo que es importante identificar esta situación clínica, conocer el enfoque multidisciplinario y realizar el tratamiento adecuado.

Definición

Un brote grave de CU es una emergencia médica que puede poner en riesgo la vida del paciente, por lo que es importante la realización del diagnóstico de forma precoz y un tratamiento adecuado. Este diagnóstico se realiza en base a los criterios de Truelove y Witts, que permiten, de forma simple, clasificar la gravedad de la actividad clínica del paciente (Tabla 1).

Tratamiento

Todos los pacientes que cumplan los criterios de brote grave deben ser hospitalizados para recibir tratamiento médico. A continuación, describiremos los aspectos principales del manejo de estos pacientes.

Manejo general

A todos los pacientes se les debe realizar al momento del ingreso exámenes generales (hemograma, perfil bioquímico, función renal, electrolitos plasmáticos, albúmina, PCR y calprotectina fecal en caso de estar disponible) y una radiografía simple de abdomen para descartar un megacolon tóxico. Además, debe ser evaluado por equipo de coloproctología o cirugía del centro para evaluación precoz del paciente y seguimiento en caso de fracaso al tratamiento médico; del mismo modo debe tener una evaluación por nutriología, cada vez que se disponga del recurso.

Infecciones concomitantes

Se debe descartar infección por *Clostridium Difficile* (ICD) –mediante ELISA (toxina A y B) o PCR– dado que es el agente infeccioso más frecuentemente aislado en pacientes con CU grave y factor de riesgo de refractariedad al tratamiento. Del mismo modo se debe descartar otras infecciones bacterianas como *E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter* o *Shigella*. Se debe realizar una colonoscopia, con mínima insuflación, para evaluar la extensión y severidad de la enfermedad y obtener biopsias para

Tabla 1. Clasificación de Truelove y Witts de la gravedad de la actividad de la CU

Actividad	Leve	Moderada	Grave
Número de deposiciones al día	< 4	4-6	> 6
Temperatura (°C)	Afebril	Intermedio	> 37,8
Frecuencia cardíaca	Normal	Intermedio	> 90
Hemoglobina (g/l)	> 11,0	10,5-11,0	< 10,5
VHS mm/h	≤ 30	> 30	> 30
Alteraciones del colon en radiografía de abdomen	Ninguna	Aire, edema de pared, signo de la huella de dedo	Dilatación de colon
Alteraciones en examen físico	Ninguna	Dolor abdominal	Distensión y dolor abdominal

descartar una infección por *Citomegalovirus* (CMV), esto último es indispensable en pacientes en tratamiento corticoesteroidal y/o inmunomodulador. Cabe señalar que descartar ICD y CMV es un criterio necesario para la postulación a Ley Ricarte Soto, que regula el uso de tratamiento biológico en nuestro país.

Hidratación y nutrición

Se debe realizar una evaluación del estado de hidratación del paciente y volemiar por metas hemodinámicas, además de corregir potenciales trastornos hidroelectrolíticos asociados (por ejemplo, hipokalemia o hipomagnesemia). Es factible utilizar la vía enteral para el soporte nutricional. Sólo contraindican lo anterior la presencia de megacolon tóxico o íleo paralítico.

Tromboprofilaxis

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan un mayor riesgo de trombosis venosa profunda que la población general. Además, cuando este grupo de pacientes se hospitaliza con un brote grave presenta un riesgo de mortalidad asociado a eventos trombóticos dos veces mayor que pacientes hospitalizados por otros motivos. En este escenario se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular como terapia profiláctica, siendo una medida efectiva y segura, dado que no se correlaciona con un aumento del sangrado digestivo.

Manejo farmacológico

Corticoesteroides

Los corticosteroides siguen siendo el tratamiento de primera línea en el manejo de una crisis grave de CU. Hace más de 60 años Truelove y Witts, demostraron mayores tasas de remisión clínica en el grupo tratado con esteroides *versus* el grupo placebo (41% *versus* 16%), así como una gran reducción de la mortalidad (24% *versus* 7%).

Una revisión sistemática con metaanálisis, de estudios de cohortes y aleatorizados, entre 1974 y 2006 indicaron una tasa de respuesta combinada a los esteroides del 67% y demostraron una reducción de la mortalidad. No existe una dosis óptima demostrada, sin embargo, no se ha observado beneficio con dosis mayores que 300 a 400 mg/día de hidrocortisona o 60 mg/día de metilprednisolona.

Predicción de respuesta a esteroides

Un punto esencial del tratamiento de una crisis grave es definir tiempos de intervención, dado que la prolongación del tratamiento esteroideal podría ser un factor contribuyente a la morbimortalidad de este grupo de pacientes.

En la práctica clínica, la evaluación de la respuesta se basa en múltiples factores clínicos (frecuencia de las deposiciones, frecuencia cardíaca, temperatura, sangrado rectal), bioquímicos (niveles de PCR, hemoglobina o albúmina, recuento de plaquetas, calprotectina fecal), radiológicos y endoscópicos.

Identificar tempranamente –al día 3 desde el inicio de la terapia esteroideal– aquellos pacientes no respondedores, es esencial para que la terapia de rescate, médica o quirúrgica pueda planificarse adecuadamente mediante un enfoque multidisciplinario, involucrando al paciente y al equipo médico (gastroenterología, coloproctología, nutrición, psiquiatría, enfermería clínica y de enfermeras(os) de ostomías, entre otros).

Índices predictivos compuestos

Existen varios sistemas predictivos, pero infrecuentemente utilizados en la práctica clínica; destacan por su simpleza y potencia pronóstica, el índice de Travis (Oxford), el que demostró que el 85% de los pacientes requirió colectomía si al 3er día de tratamiento esteroideal presentaban > 8 deposiciones/día o 3-8 deposiciones/día y PCR > 45 mg/dL. El otro índice ampliamente utilizado, pero más complejo, es el de Ho (escocés). Este combina la distensión del colon y los niveles de albúmina, al ingreso, con el número promedio de deposiciones diarias durante los primeros tres días, para calcular una puntuación. Un total de ≥ 4 puntos en el día 3 se asocia con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 75% para falla a esteroides y, por tanto, necesidad de terapia de segunda línea.

Marcadores bioquímicos

Albúmina sérica baja (< 3 mg/dL), niveles elevados de PCR en suero (por sobre 30-45 mg/dL) y las concentraciones elevadas de calprotectina fecal (> 1.922 $\mu\text{g/g}$ según un estudio del Reino Unido) son marcadores de uso común que se han asociado con la necesidad de colectomía. Estos están ampliamente disponibles en la práctica clínica, facilitando la toma de decisiones.

Índices endoscópicos

La colonoscopia es una herramienta fundamental en el diagnóstico (severidad y extensión) como también para excluir una infección concomitante (*Citomegalovirus*); por lo que no se debe posponer la realización de ésta, ya que es segura y necesaria en este escenario.

Existen numerosos índices para determinar la severidad del compromiso mucoso

en CU. Los mayormente utilizados en la práctica clínica cotidiana son el índice endoscópico de Mayo y el índice de severidad endoscópico (UCEIS), siendo este último el único índice validado. Un UCEIS ≥ 7 al ingreso requiere tratamiento de rescate en un 79% *versus* 27% con < 4 , lo que ha posicionado este índice como una potente herramienta en la toma de decisiones.

Por otro lado, la presencia de lesiones graves –úlceras extensas y profundas– se asocian con menor respuesta a esteroides y a anti-TNF α , como a mayores tasas de colectomía.

Índices radiológicos

La radiografía simple de abdomen sigue siendo una herramienta fundamental y útil en la evaluación de un paciente con una crisis grave de CU. El 75% de los pacientes con un diámetro colónico $> 5,5$ cm fracasarían en el tratamiento con esteroides; algo similar ocurre con la distensión del intestino delgado > 3 cm al momento del ingreso.

Tratamiento de rescate médico

Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina se investigaron por primera vez en 1994, el ensayo pivotal demostró que el 82% (9 de 11) de los pacientes del grupo de ciclosporina mostró una respuesta clínica *versus* ningún paciente en el grupo de placebo (0/9). La eficacia del tacrolimus oral fue evaluada en un estudio aleatorizado japonés, mostrando tasas de respuesta del 50% frente al 13% en el grupo de placebo. Las guías actuales recomiendan la administración iv de ciclosporina A (CyA) en una dosis de 2 mg/kg/día, para niveles objetivo de 150 a 250 ng/ml y luego una fase de mantenimiento con ciclosporina oral por un período de tiempo que no está estandarizado (habitualmente entre uno a tres meses), como terapia puente a un inmunomodulador como la azatioprina. En este contexto los pacientes que estando con azatioprina presentan un brote grave que no responde al tratamiento con corticoides deben ser tratados con infliximab. Se debe vigilar a los pacientes para detectar hipomagnesemia, hipocolesterolemia e insuficiencia renal.

El uso de inhibidores de la calcineurina en la práctica clínica se ha visto limitado por la preocupación respecto de toxicidad renal, neurológica, infecciosa e hipertensiva de la ciclosporina. En nuestro país existe muy limitada experiencia con este fármaco, inicialmente por falta de acceso a medición de niveles en forma expedita, efectos adversos y, en la actualidad, por la disponibilidad de infliximab (anti-TNF α) mediante la Ley Ricarte Soto.

Anticuerpos anti-TNF

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, contra el factor de necrosis tumoral α , su utilidad se demostró el año 2001 en un estudio aleatorizado de pacientes con CU aguda grave corticorretractaria; una dosis única de IFX de 5 mg/kg fue más efectivo que placebo en disminuir la tasa de colectomía en 90 días. Posteriormente, tras los estudios ACT 1 y 2, con la administración secuencial en semanas 0, 2 y 6, las tasas de respuesta a IFX de rescate van de 45% a 60%.

En los últimos años se han estudiado esquemas intensificados y/o acelerados (dosis de inducción de 10 mg/kg y/o esquemas de inducción con 3 dosis en 24 días). Esta estrategia si bien ha mostrado disminuir las tasas de colectomía en el corto plazo en estudios no aleatorizados, no ha podido replicarse en otros estudios similares.

¿Infliximab o ciclosporina?

La elección entre ciclosporina e infliximab como terapia de rescate para CU grave ha sido objeto de amplio debate; existen dos estudios aleatorios comparativos –CY-SIF y CONSTRUCT– que no mostraron diferencias estadísticamente significativas de eficacia entre ambos. Posteriormente un metaanálisis demostró que no existen diferencias en tasas de respuesta o colectomía. En la práctica clínica en nuestro país, la elección de terapia debe guiarse por la experiencia del grupo multidisciplinario tratante y la disponibilidad del fármaco.

Los pacientes que no responden a la terapia de rescate el día 7, o que desarrollan complicaciones graves (p. ej.: megacolon tóxico o perforación) deben ser derivados para colectomía.

Terapia de rescate quirúrgico

La decisión de realizar una colectomía debe tomarse mediante una estrecha discusión entre el paciente y el equipo multidisciplinario. Desde el punto de vista médico está indicada en casos de megacolon tóxico, sangrado refractario, perforación o respuesta inadecuada al tratamiento médico en los plazos previamente discutidos. Retrasar la cirugía se asocia con un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias, por lo que esta debería realizarse idealmente de forma semielectiva y no de emergencia, siempre que sea posible.

La mayoría de los centros quirúrgicos prefieren un enfoque en tres tiempos. Primero, colectomía e ileostomía, dejando el muñón rectal *in situ*. Este procedimiento es seguro en pacientes críticamente enfermos, elimina la mayor parte de la carga inflamatoria y permite mejorar el estado nutricional antes de la cirugía reconstructiva. En segundo lugar –luego de tres a seis meses– se procede con la cirugía reconstructiva, con la formación de un reservorio ileal que se anastomosa al ano, más una ileostomía protectora en asa. En la tercera y última fase, solo se cierra la ileostomía en asa.

La cirugía debe considerarse como una herramienta más del arsenal terapéutico, que debe utilizarse en forma oportuna para asegurar menores tasas de complicaciones. El paciente debe conocer esta opción desde el momento del ingreso, por lo que la intervención multidisciplinaria es fundamental.

Nuevas opciones terapéuticas

En la última década, han aparecido nuevas estrategias para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal. Dado que algunas de estas pueden inducir una remisión rápida, podrían ser útiles en el tratamiento de la CU grave. En particular tofacitinib, inhibidor de JAK-Kinasa, se ha reportado como útil en tres pequeñas series de casos en cuanto a lograr remisión y evitar colectomía, en lapsos tan breves como tres días; no obstante, son necesarios estudios prospectivos que avalen esta estrategia.

Conclusiones

La crisis grave de CU sigue siendo un desafío para los médicos, especialmente en centros de bajo volumen de pacientes. El énfasis principal se debe poner en el diagnóstico precoz, trabajo multidisciplinario desde el momento del ingreso y realizar un tratamiento médico adecuado, conociendo los momentos de evaluación de respuesta y en los casos de fracaso avanzar rápidamente a un tratamiento de rescate, sin prolongar tratamientos que no son efectivos. En nuestro país la Ley Ricarte Soto permite tratar a pacientes refractarios a esteroides endovenosos con infliximab, asegurando el acceso a terapia médica de segunda línea efectiva y segura.

Referencias

1. Holvoet T, Lobaton T, Hindryckx P. Optimal Management of Acute Severe Ulcerative Colitis (ASUC): Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:71-81.
2. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450-1461.
3. Pérez de Arce E, Quera R, Núñez P, et al. Management of acute severe ulcerative colitis in Chile: Experience of a multidisciplinary team. *Gastroenterol Hepatol*. 2020.
4. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
5. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-784.

— MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA — ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Dres. Alex Arenas A. y Carolina Pavez O.

Introducción

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca un amplio espectro de enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal, siendo la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU) las principales entidades. Aunque la inflamación se presenta principalmente a nivel intestinal, cada vez se han descrito de manera más frecuente, compromiso de otros órganos como manifestaciones extraintestinales (MEI), por lo que se ha ido aceptando el concepto de enfermedad sistémica. Se describe que hasta un 50% de los pacientes con EII experimentan al menos una MEI en su vida, la cual puede presentarse incluso antes del diagnóstico.

Definición y Clasificación

Con el fin de proporcionar un marco de referencia, el panel de expertos de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO), ha definido MEI: *“Una patología inflamatoria en un paciente con EII que se encuentra fuera del intestino y para la cual la patogenia depende de la extensión/translocación de las respuestas inmunes desde el intestino, o es un evento inflamatorio independiente perpetuado por la EII o que comparte una predisposición genética o ambiental común con la EII”*.

Existe una amplia gama de patologías extraintestinales asociadas con la EII, sin embargo, no todas se consideran verdaderas MEI según esta definición. En la revisión de Hedin et al., junto con un panel de expertos propone la Tabla 1 expuesta a continuación, donde las patologías enumeradas en la primera columna son MEI verdaderas; mientras que las otras dos columnas, corresponden a afecciones autoinmunes asociadas o complicaciones de la EII y su tratamiento.

Epidemiología

La incidencia de las MEI en EII varía dependiendo de la población estudiada y ha sido reportada en un margen de 6% a 47%. Se ha descrito ser más común en EC comparado a CU. Como factores de riesgo, se ha asociado a una predisposición familiar de EII-MEI, compromiso de colon y género femenino. Por otra parte, se ha observado una mayor probabilidad de desarrollar una MEI si el paciente ya ha presentado una primera MEI y mientras mayor duración tenga la enfermedad.

En Chile, Simian et al. en un estudio retrospectivo realizado en 316 pacientes de la Clínica Las Condes, en cuanto MEI, las manifestaciones articulares se encontraron en 34% de los pacientes con CU y 44% en EC, las dermatológicas en el 3% y 4% para CU y EC, respectivamente y las oculares en el 2% en pacientes con CU y 1% en EC.

Tabla 1. Categorización de manifestaciones extraintestinales que ocurren en pacientes con EII

Órgano	Manifestación extra-intestinal (inflamación multifocal)	Complicación de la EII y tratamiento	Condición asociada de mecanismo incierto
Articular y ósea	Espondiloartritis	Enfermedad metabólica ósea/osteoporosis	Artralgia no inflamatoria
Ocular	Uveítis, episcleritis, escleritis	Cataratas inducidas por medicamentos y otras enfermedades oculares nutricionales	
Oral, nasal y auditiva	Enfermedad de Crohn oral, granulomatosis orofacial, enfermedad de Crohn metastásico		Hipoacusia sensorio-neural
Piel	Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, enfermedad de Crohn metastásico	Alteraciones cutáneas inducidas por drogas (ej. psoriasis por anti-TNF alfa) cáncer de piel inducido por drogas	vitiligo, psoriasis, eczema, epidermólisis bullosa adquirida, poliartritis nodosa, hidrosadenitis supurativa
Urogenital	Enfermedad de Crohn metastásica	Nefrolitiasis Amiloidosis Nefritis tubulointersticial	
Hepato-pancreato-biliar	Colangitis esclerosante primaria	Trombosis vena porta Amiloidosis hepática DILI Pancreatitis inducida por droga	Hepatitis autoinmune Hepatitis granulomatosa Pancreatitis autoinmune
Neurológica		Neuropatía periférica trombosis del seno venoso Accidente vascular encefálico	desmielinización central
Cardiovascular		Cardiopatía isquémica accidente cerebrovascular isquemia mesentérica	
Pulmonar		Fibrosis inducida por drogas	Enfermedad inflamatoria bronquial y parenquimatosa que incluye asma, bronquiectasias y neumonía intersticial
Coagulopatía		Tromboembolismo venoso	
Endocrino		Síndrome de Addison y Cushing Diabetes inducida por drogas	Diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune
Infecciones		Infecciones locales y sistémicas secundarias a la inmunosupresión, complicaciones sépticas de EII o cirugía	

Adaptada de Harbod et al.

Etiopatogenia

Los mecanismos que explican el origen de las MEI permanecen aún sin entenderse completamente. Hedin et al., proponen dos teorías que vinculan la inflamación en intestino y otros sitios. En primer lugar, las MEI como una extensión de las respuestas inmunitarias específicas de antígeno desde el intestino a sitios no intestinales. En segundo lugar, las MEI como eventos inflamatorios independientes iniciados o perpetuados por la presencia de la EII o por factores genéticos o ambientales compartidos en el huésped. Ambos mecanismos no son excluyentes, incluso pueden interactuar entre ellos.

En cuanto a la primera teoría, que se basa en una extensión de la respuesta inmune del intestino, los mecanismos descritos son: la expresión ectópica de citoquinas específicas del intestino y moléculas de adhesión, que facilitan el tráfico de linfocitos T (ejemplo: molécula de adhesión MAdCAM-1 y citoquinas CCL25); el tráfico de células T impulsado por moléculas de adhesión no específicas; traslocación de antígenos microbianos más reactividad cruzada y anticuerpos circulantes.

Respecto a la teoría que se basa en las MEI como fenómenos inflamatorios independientes se han descrito los siguientes mecanismos: cambios en el tono inflamatorio, como aumento de IL-6, IL-23, TNF α , IFN γ y VEGF, que podrían lograr activación inmunitaria de los sitios extraintestinales; cambios en la inmunidad innata, donde la exposición de neutrófilos a citoquinas inflamatorias logra provocar una sobreactivación e infiltración en otros órganos. Procesos favorecidos por una hematopoyesis alterada e incrementada por productos de la misma microbiota que trasloca por cambios en la permeabilidad de la pared intestinal.

Por otra parte, en relación con bases genéticas, existen variaciones genéticas que tienen un efecto importante en el desarrollo de manifestaciones. Se han demostrado asociaciones de las MEI en la EII con loci del complejo mayor de histocompatibilidad. En EC, se observan MEI con mayor frecuencia en pacientes con HLA-A2, HLA-DR1 y HLA-DQw5, mientras que en CU se asocian con el genotipo HLA-DR103. Otras asociaciones que se han descrito: HLA-B8/DR3 con la colangitis esclerosante primaria (CEP) en CU; HLA-B*27 y HLA-B*58 con MEI en articulaciones, piel y ojos. Respecto el HLA-B*27, se ha demostrado asociación con la espondilitis anquilosante, pero no está aún tan claro su rol específico en la EII. Otro hallazgo que sustenta la genética con MEI, se ha visto que el NOD2, gen de riesgo para EC, estaría asociado a sacroileítis y uveítis.

Manifestaciones clínicas

I. Manifestaciones oculares

El sistema visual, es uno de los más afectados en pacientes con EII. La prevalencia de manifestaciones oculares varía del 0,3% al 13%, siendo más frecuente en los pacientes con EC. La patogenia de las manifestaciones oculares no está clara, pero esta estaría mediada por complejos inmunes derivados del intestino.

Las manifestaciones oculares más importantes son la epiescleritis, escleritis y uveítis

tis. La epiescleritis, es la más frecuente, se caracteriza por hiperemia aguda, malestar moderado, pero sin cambios en la visión. La escleritis es mucho más rara, pero puede causar pérdida de la visión. Esta suele presentarse como una hiperemia ocular grave con dolor que se irradia a la cara y el cuero cabelludo, empeorando durante la noche.

Por otro lado, la uveítis, es la manifestación ocular más grave. Es una inflamación de la cámara media del ojo, independiente con la actividad de la enfermedad. Los síntomas característicos son dolor, fotofobia, cefalea y discapacidad visual. El tratamiento es fundamental para prevenir ceguera.

II. Manifestaciones mucocutáneas

Estas manifestaciones ocurren en el 22%-75% de los pacientes con EC y en el 5%-11% de los pacientes con CU. Pueden preceder al diagnóstico de EII y ser independientes de la actividad de la enfermedad. Las manifestaciones mucocutáneas más relevantes son el eritema nodoso (EN), el pioderma gangrenoso (PG) y el síndrome de Sweet (SS).

Eritema nodoso

El eritema nodoso (EN) puede ocurrir hasta un 15% de los pacientes con EC y 10% en CU, se describe como nódulos subcutáneos inflamatorios elevados, dolorosos, rojos o violetas de 1 a 5 cm de diámetro, típicamente en la superficie extensora anterior de las extremidades inferiores, pero rara vez en la cara y el tronco. Predomina en mujeres y en EC. Aunque se desconoce su patogenia, se presume que es una reacción de hipersensibilidad a diferentes antígenos que conduce a una forma de paniculitis septal.

Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis neutrofílica estéril que es más grave y discapacitante que el EN, está estrechamente relacionada con la EII y con la gravedad de la enfermedad. Está descrito que un 30% de los pacientes con PG tienen EII y un 0,75%-1,5% de los pacientes con EII tienen PG. Es más frecuente en mujeres, de origen africano y en la CU sobre EC (5%-20% *versus* 1%-2%). El PG suele comenzar como una pústula o nódulo eritematoso que se extiende rápidamente a la piel adyacente y se convierte en una úlcera profunda con bordes violáceos irregulares. Las lesiones suelen estar precedidas por un traumatismo, fenómeno conocido como patergia. Este trauma puede incluso ser mínimo como una punción venosa o una biopsia. Los sitios más comunes incluyen superficies extensoras de las piernas y adyacentes a un estoma posquirúrgica, pero pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo.

Síndrome de Sweet

El síndrome de Sweet (SS) es una manifestación cutánea asociada a EII poco frecuente, parte del grupo de dermatosis neutrofílica aguda que incluye PG. Se caracteriza por nódulos o pápulas inflamatorias, enrojecidas y sensibles. Estas se distribuyen de forma asimétrica en cara, cuello, brazos y tronco superior. Se asocia a manifestaciones sistémicas como artritis, fiebre y conjuntivitis. Puede estar precedido por mecanismo de patergia. Es más común en mujeres y en pacientes con afectación colónica. Se asocia principalmente con enfermedad intestinal activa; sin embargo, también se ha descrito con el uso de azatioprina.

III. Manifestaciones musculoesqueléticas

Las manifestaciones musculoesqueléticas representan las MEI más comunes en EII, presentándose hasta en un 40% de los pacientes. Destacan síntomas articulares que afectan articulaciones periféricas grandes o pequeñas y articulaciones axiales.

Artropatías axiales

Se han reportado frecuencias entre 3% al 25% en pacientes con EII, predominio en género masculino. Suelen ser independientes de la actividad inflamatoria intestinal. Se pueden clasificar en espondilitis anquilosante (EA) y sacroileítis.

La EA es una enfermedad inflamatoria crónica del esqueleto axial (sacroileítis, espondilitis y/o entesitis), pero también puede afectar articulaciones periféricas. La inflamación crónica de la columna causa esclerosis, erosiones, sindesmofitos y puentes óseos de uno o más discos intervertebrales, produciendo la clásica “columna de bambú”, lo que resulta en la pérdida de la lordosis lumbar y disminución de la movilidad de la columna. La prueba de Schober, que se utiliza comúnmente para evaluar la flexión de la columna lumbar y la extensión de la columna cervical suele ser limitada. La asociación con HLA * B27 es considerablemente más débil que en EA idiopática, 50%-80% *versus* 94% de la población general.

La sacroileítis consiste en una inflamación unilateral o bilateral de la articulación sacroilíaca. Muy a menudo, la inflamación puede ser asintomática y suele ser un diagnóstico incidental. Se observa radiográficamente hasta en el 32% de los pacientes. En su mayoría son HLA-B27 negativos y no progresan a espondilitis anquilosante.

Artropatías periféricas

Se caracterizan por ser seronegativas y provocar escasa o nula destrucción articular. Se clasifican en tipo I y tipo II. La tipo I (pauciarticular) presenta afectación asimétrica menor a cinco articulaciones grandes (tobillos, rodillas, caderas, muñecas, codos y hombros), se caracteriza por ser migratoria y estar relacionada con la actividad de la EII. La tipo II (poliarticular) con afectación simétrica de cinco o más articulaciones pequeñas, predominio metacarpofalángica, suelen ser independientes a la actividad de la enfermedad e incluso preceder al diagnóstico de EII.

IV. Manifestaciones hepatobiliares

Hasta el 50% de los pacientes con EII se ven afectados por manifestaciones hepatobiliares durante el curso de su enfermedad, la CEP es la más frecuente.

Colangitis esclerosante primaria

Es más común en pacientes con CU que en EC. Hasta el 7,5% de los pacientes con CU son diagnosticados con CEP, en cambio el 75% de los pacientes con CEP padecen EII. La CEP puede preceder el diagnóstico de EII, por otra parte, algunos pacientes presentan CEP después de una proctocolectomía por CU. Se presenta con inflamación y fibrosis del sistema biliar, por lo que clínicamente es una enfermedad colestásica crónica. El diagnóstico se realiza por imágenes como colangiografía por resonancia magnética, y también por estudio invasivo como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Ambas técnicas presentan estenosis multifocales de los conductos

biliares y dilatación segmentaria. La presencia de CEP parece influir en el curso de la EII, ya que se describe que los pacientes con CEP y CU tienen un curso más leve de su colitis, sin embargo, es un factor de riesgo independiente para cáncer colorrectal. Por otra parte, el curso natural de la CEP es independiente de la EII, siendo el daño del conducto biliar irreversible a la terapia médica, pudiendo presentar episodios de colangitis aguda, progresión a cirrosis y colangiocarcinoma.

Puede ser necesario en su manejo, dilataciones endoscópicas o llegar hasta el trasplante hepático.

Tratamiento

Las MEI pueden afectar seriamente la calidad de vida del paciente y representan un costo importante para el sistema de salud, por lo que deben ser consideradas en las decisiones del tratamiento. En la mayoría de los casos se debe tener un enfoque multidisciplinario para un manejo óptimo, aparte de las terapias que se indiquen para la EII asociada.

Respecto a las terapias biológicas, la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO), recomienda considerar antagonistas TNF α (*tumor necrosis factor*) sobre el tratamiento de la EIM *versus* MEI en pacientes con EII, como lo son el infliximab y adalimumab. Esta recomendación va dirigida a manifestaciones cutáneas, oftalmológicas, articulares y con menor evidencia en enfermedad ósea metabólica. En una revisión sistemática de Peyrin-Biroulet et al. encontraron buena respuesta clínica de adalimumab e infliximab, para el tratamiento de manifestaciones musculoesqueléticas, cutáneas y oculares, y algún efecto beneficioso en la enfermedad ósea metabólica y vascular en pacientes con EII. En esta revisión, sin embargo, se agrupan diferentes rangos de patología, por lo que puede haber un sesgo en el efecto terapéutico.

En cuanto a otras terapias biológicas, en una revisión sistemática reciente de Guillo et al., Ustekinumab podría ser una opción eficaz para el tratamiento de las MEI, especialmente de las manifestaciones dermatológicas y reumatológicas. No obstante, se incluyen en su mayoría estudios retrospectivos y de bajo número de pacientes.

Referencias

1. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1794-800.
2. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-554.
3. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis* 2019;13(5):541-554.

4. Simian D, Estay C, Lubascher J, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal a partir de una experiencia local: Experience in 316 patients. *Rev Med Chile* 2014;142(8):1006-1013.
5. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982-1992.
6. Marotto D, Atzeni F, Ardizzone S, Monteleone G, Giorgi V, Sarzi-Puttini P. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Res.* 2020;161:105206.
7. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2017;23(32):5836-5848.
8. Olpin JD, Sjoberg BP, Stilwill SE, Jensen LE, Rezvani M, Shaaban AM. Beyond the Bowel: Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease, Radiographics. 2017;37(4):1135-1160.
9. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:25-36 e27.
10. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1236-1243.

COLITIS MICROSCÓPICA

Dra. Macarena Gompertz G.

Introducción

Colitis microscópica (CM) es un término que engloba dos patologías caracterizadas por diarrea crónica acuosa, colonoscopia normal e histología de la mucosa colónica con inflamación crónica linfoplasmocitaria (colitis linfocítica), con o sin engrosamiento de la capa de colágeno subepitelial (colitis colagenosa). Ambas tienen características clínicas similares, siendo la principal distinción histológica. La CM tiene generalmente un curso benigno, pero puede ser recurrente y deteriorar la calidad de vida. No aumenta la mortalidad ni el riesgo de cáncer colorrectal. Se debe considerar el diagnóstico de CM en todos los pacientes con diarrea crónica acuosa, especialmente en mayores de 65 años.

Epidemiología

La CM se presenta con mayor frecuencia entre los 50 y 70 años. Los pacientes mayores de 65 años tienen 5,6 veces más probabilidades de ser diagnosticados con CM. Es 3 a 4 veces más frecuente en mujeres y se ha demostrado mayor riesgo en fumadores (OR 2,9).

La incidencia de CM varía entre 1 a 25 por 100.000 personas-año, con mayor incidencia en el norte de Europa y Norteamérica. No existen datos epidemiológicos sobre CM en Chile. El 8% a 16% de los pacientes que se realizan una colonoscopia por diarrea crónica acuosa tienen CM.

Fisiopatología

La fisiopatología de la CM es incierta. Se han planteado mecanismos de autoinmunidad, disregulación inmune y reacción frente a un antígeno luminal, ya sea fármacos o agentes infecciosos. Se han identificado algunas asociaciones genéticas potenciales (HLA-DR3-DQ2) y asociación con algunos fármacos, incluyendo antiinflamatorios no esteroidales (AINES), inhibidores de bomba de protones, inhibidores de la recaptación de serotonina, diuréticos, estatinas y otros (Tabla 1).

Manifestaciones clínicas

La CM se manifiesta por diarrea crónica acuosa, sin sangre ni mucosidad, con un promedio de 5 ± 2 deposiciones al día. El 50% de los pacientes presenta dolor abdominal, el 40% diarrea nocturna, el 24% distensión abdominal y el 20% baja de peso y fatiga. En el 7% de los casos se describe urgencia e incontinencia fecal.

Tabla 1. Fármacos relacionados con colitis microscópica

Alta probabilidad	Probabilidad intermedia
Antiinflamatorios no esteroidales (AINES)	Carbamazepina
Aspirina	Celecoxib
Inhibidores de bomba de protones	Duloxetina
Ranitidina	Flutamida
Sertralina	Paroxetina
Clozapina	Estatinas
Ticlopidina	β -bloqueo
Acarbosa	Bifosfonatos
Flavonoides	Levodopa

Los síntomas de CM son inespecíficos pero la edad mayor de 65 años, sexo femenino, inicio reciente de fármacos, diarrea nocturna y baja de peso pueden orientar al diagnóstico.

Existe asociación con enfermedades autoinmunes como diabetes, disfunción tiroidea y psoriasis. Respecto a la asociación con enfermedad celíaca, el 4,3% de los pacientes con enfermedad celíaca tienen CM (tasa 50 a 70 veces mayor que en los pacientes sin enfermedad celíaca) y la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con CM oscila entre el 2% y 9%. Existe poca evidencia sobre asociación con enfermedad inflamatoria intestinal.

Diagnóstico

En pacientes con CM los exámenes generales suelen ser normales, describiéndose en algunos casos anemia leve y mínima elevación de marcadores inflamatorios. Algunos pacientes tienen autoanticuerpos positivos (como anticuerpos antinucleares) aunque estos marcadores tienen baja sensibilidad y especificidad para CM y no tienen valor pronóstico, por lo que no se recomienda su uso.

Respecto a los estudios en deposiciones, puede haber leucocitos fecales positivos, pero no son sensibles ni específicos. La calprotectina fecal puede ser útil para distinguir CM del síndrome del intestino irritable y para evaluar la actividad de CM en el seguimiento de estos pacientes (nivel de corte $> 100 \mu\text{g/g}$, con sensibilidad 67% y especificidad 75%).

El diagnóstico de CM se basa en la histología, por lo que en todo paciente con diarrea crónica se debe solicitar colonoscopia con biopsias escalonadas.

En el estudio endoscópico, la mucosa es generalmente normal, describiéndose en el 30% de los casos alteraciones inespecíficas, como áreas de edema o eritema. Se

debe tomar al menos 8 biopsias, incluyendo colon derecho e izquierdo, dado que el compromiso puede no ser uniforme.

El diagnóstico se basa en la histología. La colitis colágena se caracteriza por la presencia de engrosamiento de la capa de colágeno subepitelial mayor a 10 μm (normal 0-3 μm). En la colitis linfocítica se observa infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia y característicamente aumento de linfocitos intraepiteliales mayor a 20 por cada 100 células epiteliales (normal < 5 linfocitos).

Tratamiento

El paso inicial es identificar factores desencadenantes, lo que implica revisar todos los fármacos utilizados. En algunos casos la eliminación de un fármaco potencialmente relacionado puede asociarse a una mejoría o incluso a la resolución de la diarrea.

Los medicamentos antidiarreicos como la loperamida pueden ser eficaces para el control de los síntomas en pacientes con diarrea leve. El uso de mesalazina, colestiramina, bismuto y probióticos no se ha asociado a una respuesta clínica significativa, por lo que no se recomienda su uso.

La budesonida es un corticoide de acción tópica con un extenso metabolismo de primer paso hepático, baja exposición sistémica y pocos efectos adversos. Se ha demostrado su eficacia para inducir y mantener la respuesta clínica e histológica en pacientes con CM.

El tratamiento recomendado consiste en budesonida 9 mg al día durante 8 semanas para inducción de respuesta. Los estudios demuestran que el 82% de los pacientes tratados con budesonida lograron una respuesta clínica en comparación con el 38,2% de los pacientes tratados con placebo luego de 6 a 8 semanas de tratamiento (OR 7,3). La remisión histológica se logró en el 79,1% de los pacientes en el grupo de budesonida y en 31,8% del grupo placebo (OR 11,5). Luego de la suspensión del tratamiento, el 60%-80% de los pacientes presenta recaída, la mayoría dentro de los primeros 3 meses. Son predictores de recaída la intensidad de la diarrea (más de 6 deposiciones al día) y la mayor duración de la diarrea antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con recaída, el objetivo es reinducir la remisión con dosis más bajas de budesonida (≤ 6 mg al día). Estudios controlados con budesonida 4,5 a 6 mg al día *versus* placebo durante 6 a 12 meses muestran que el 67,9% de los pacientes tratados con budesonida y el 20,5% de los pacientes tratados con placebo se mantienen en remisión clínica (OR 8,35).

No existe claridad respecto a la duración y la dosis óptima del tratamiento de mantención de la CM. Los brotes recurrentes pueden tratarse con ciclos cortos repetidos de budesonida con dosis entre 4,5 a 9 mg o bien disminuir progresivamente el fármaco hasta la menor dosis que permita controlar los síntomas (3 mg al día o día por medio).

En pacientes con falta de respuesta a budesonida se debe revisar otras causas de diarrea crónica y siempre descartar enfermedad celíaca. En algunos casos corticodependientes se han utilizado tiopurínicos o metotrexato con buena respuesta, describiéndose algunas series de casos tratados con fármacos biológicos (anti-TNF α).

Conclusión

La CM debe sospecharse en todo paciente con diarrea crónica acuosa, particularmente en mayores de 65 años, sexo femenino, asociada a fármacos y con antecedentes de enfermedades autoinmunes. El estudio principal incluye colonoscopia con biopsias escalonadas, siendo el diagnóstico histológico. El tratamiento con mayor evidencia es la budesonida oral, recomendando 9 mg al día por 8 semanas y en caso de recurrencia tratamiento con budesonida ≤ 6 mg al día por 6 a 12 meses.

Referencias

1. Zabana Y, Ferrer C, Aceituno M, Salas A, Fernández-Bañares F. Advances for improved diagnosis of microscopic colitis in patients with chronic diarrhoea. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40(2):107-116.
2. Boland K, Nguyen GC. Microscopic Colitis: A Review of Collagenous and Lymphocytic Colitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017;13(11):671-677.
3. Fumery M, Kohut M, Gower-Rousseau C, et al. EPIMAD group. Incidence, Clinical Presentation, and Associated Factors of Microscopic Colitis in Northern France: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci.* 2017;62(6):1571-1579.
4. Tong J, Zheng Q, Zhang C, Lo R, Shen J, Ran Z. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:265-276.
5. Tulassay Z, Mihaly E, Herszényi L. Microscopic Colitis: A Challenging Disorder. *Dig Dis* 2020;38(2):117-121.
6. Chande N, Al Yatama N, Bhanji T, Nguyen T, McDonald JW, MacDonald JK. Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7(7):CD006096.
7. Gentile N, Yen EF. Prevalence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Microscopic Colitis. *Gut Liver* 2018;12(3):227-235.
8. Pardi DS. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112(1):78-85.
9. Michlke S, Verhaegh B, Tontini GE, Madisch A, Langner C, Münch A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(4):305-314.
10. Sebastian S, Wilhelm A, Jessica L, Myers S, Veysey M. Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(8):919-927.

LESIONES SUPERFICIALES DEL COLON

Dr. Eduardo Maiza R.

Introducción

Los pólipos son una parte de las llamadas lesiones superficiales del colon (LSC), las que fueron definidas por la Escuela Japonesa y el Consenso de París de 2003. Incluye las lesiones serradas o festoneadas. En Chile, no existen datos epidemiológicos. En la literatura, se estima que un 25%-30% de los mayores de 50 años tienen LSC.

La prevención primaria que propicia un estilo de vida saludable ha tenido poco impacto en la mortalidad por cáncer colorrectal (CCR), sin embargo, la prevención secundaria con polipectomía sí disminuye la enfermedad y también la mortalidad por CCR. Por ello, los médicos no especialistas deben reconocer un buen informe de colonoscopia, entender el lenguaje usado y su significado, porque son ellos quienes, en general, reciben el resultado de las biopsias y hacen el seguimiento posresección o la derivación a cirugía si corresponde (Tabla 1).

Clasificaciones macroscópicas

Las siguientes clasificaciones básicas son usadas por los colonoscopistas y deben ser conocidas por el médico que las solicita, para interpretar el informe del procedimiento, relacionarlos con el resultado de las biopsias y tomar decisiones terapéuticas y de seguimiento:

1. Clasificación de París

Se refiere a lesiones sin gran crecimiento hacia el lumen o en profundidad, independiente de su extensión en superficie. Si crecen en altura, se debe utilizar la clasificación de Borrmann, propias de las lesiones malignas avanzadas nominada de I a IV (*ver capítulo de cáncer gástrico*).

La Clasificación de París, es nominada como grupo 0, seguido de los números romanos I, II o III. Son 0-I o 0-III, si se elevan o deprimen $> 2,5$ mm. La clase 0-I se subdivide en p y s, si son pediculadas o sésiles. La 0-II se subdivide 0-IIa, 0-IIb y 0-IIc. Son 0-IIa y 0-IIc si se elevan o deprimen $< 2,5$ mm. Son 0-IIb si son estrictamente planas. Esta clasificación permite combinaciones, siendo las más frecuentes: 0-IIa + 0-IIc o 0-IIc + 0-IIa. Esta clasificación ayuda a dirigir las biopsias, no indica histología y los tipos 0-IIc y 0-IIa + 0-IIc, indican invasión en profundidad (Tabla 2).

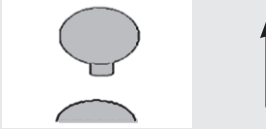


2. Patrón de Kudo o "Pit Pattern"

Caracteriza la malignidad y el compromiso en profundidad. Al crecer una neoplasia en las glándulas colónicas, las deforma, arrastrando los vasos sanguíneos, situación que genera patrones de orificios glandulares en la superficie del LSC. Los 5 patrones o "pit pattern" se observan con magnificación y se diferencian por la forma que adoptan los orificios de las glándulas mucosas en la superficie, y son: tipo I (redondeado); el

Tabla 1. Términos y definiciones para este capítulo

Pólipos	Son masas circunscritas de tejido, nacidas sólo de la mucosa, que se proyectan hacia el lumen intestinal. No incluye aquellas originadas en otras capas colónicas. Forma parte de las LSC.
LSC	Son las lesiones de mucosa del colon, que pueden ser elevadas (pólipos), planas y deprimidadas.
Tamizaje	Es la pesquisa de cáncer colorrectal (CCR) o LSC en población con riesgo promedio y asintomática.
Población con riesgo promedio	Son aquellas personas sin historia personal de cáncer o LSC adenomatosas o serradas, sin historia familiar de CCR o de síndrome genéticos, ni enfermedad inflamatoria intestinal.
Vigilancia	Es el protocolo de seguimientos definido para los pacientes que hayan tenido CCR o LSC del colon: Adenomatosas, serradas o hiperplásticas, según guías internacionales vigentes.
Condiciones colonoscopia de calidad	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preparación adecuada - permite ver lesiones > 5 mm. 2. Documentar llegada al ciego con foto o video. 3. Endoscopista con índice de detección de adenomas > 30% en varones y 20% en mujeres. 4. Tiempo de retirada > a 6 minutos. Idealmente > de 10 minutos. 5. Resección de las lesiones observadas, considerando histología probable y tamaño.
Índice de detección de adenomas	Porcentaje de colonoscopías con adenomas del total de las realizadas por un operador (revisadas biopsias).
Riesgo bajo de lesión metacrónica	1-2 adenomas no avanzados y menores de 10 mm de diámetro.
Riesgo alto de lesión metacrónica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adenoma > de 10 mm. 2. Histología túbulo-vellosa o vellosa. 3. Adenoma con displasia de alto grado o 4. Treadenomas < 10 mm.
Pólipo o adenoma malignizado	Lesión elevada con neoplasia maligna que no compromete la muscular propia.
Neoplasia intraepitelial (Viena,2000)	Lesiones neoplásicas que comprometen sólo la mucosa: Sinónimo de carcinoma <i>in situ</i> o tumor <i>in situ</i> (Tis). En general de resolución endoscópica (Schlemper et al. Gut 2000;47:251-255).
Compromiso submucoso	Lesión neoplásica tumoral que compromete espacio entre la muscular de la mucosa y la muscular propia, sin comprometerla.
Neoplasia de bajo grado	<ol style="list-style-type: none"> 1. Afecta la porción superficial de las glándulas o toda extensión y raramente están ramificadas. 2. Epitelio glandular pseudoestratificado, núcleos alargados e hiper cromáticos, localizados en la porción basal y escasa actividad mitótica.
Neoplasia de alto grado	<ol style="list-style-type: none"> 1. Afecta toda la mucosa, glándulas distorsionadas, ramificadas. Arquitectura anormal, patrón cribiforme. 2. Aumento relación núcleo/citoplasma, nucléolos prominentes, pérdida de polaridad nuclear. 3. Alta actividad mitótica y mitosis atípicas.
Carcinoma	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alteraciones glandulares importantes, ramificaciones irregulares y fusiones 2. Núcleos grandes, hiper cromático, de contornos irregulares. Citoplasma basófilo, depleción de mucus. 3. Alteraciones traspasan la membrana basal o la muscular de la mucosa.
Nidos de neoplasia (Budding)	Grupos de 1 o más de células neoplásicas aisladas de la lesión primaria, en el borde invasor de la LSC.

Tabla 2. Clasificación de las LSC

<p>• 0-I Protruidas</p> <p>p = pediculadas s = sésiles</p>		<p>> de 2,5 mm</p>
<p>• 0-II No protruidas ni excavadas</p> <p>a = elevadas b = planas c = deprimidas</p>		<p>< de 2,5 mm</p>
<p>• 0-III Deprimidas (no sobrepasa submucosa) (no existe en colon)</p>		<p>> de 2,5 mm</p>

normal tipo II (estrellado o papilar) es hiperplástico, inflamatorio o serrado adenomatoso; los tipos III (S = pequeño orificios tubulares o redondeados) o L = agujeros redondeados o orificios alargados) con forma glandular y IV (glándulas ramificadas o similares a circunvalaciones cerebrales) son muy probablemente neoplásicos, pero no necesariamente malignos; el tipo V (no se reconocen agujeros, ni glándulas), en un 56% es neoplásico, maligno e invasivo. Recientemente se identificó un patrón llamado 0-II O (O = open) abierto, que sería propio de las lesiones sésiles serradas o festoneadas (*ver tabla en información complementaria*).

3. Patrón JNET (Japanese NBI Experts Team)

Este es un consenso entre los expertos japoneses, que considera de base el patrón de Sano. Mediante cromoendoscopia electrónica (NBI originalmente) y magnificación endoscópica, se analizan patrones de vasos sanguíneos y de las glándulas de la superficie. Sugiere histología y compromiso en profundidad con valores predictivos positivos y negativos mayores de 90%. Requiere mayor entrenamiento, NBI y magnificación (Tabla 3).

Clasificación histológica

Las LSC pueden ser histológicamente neoplásicas o no neoplásicas. Estas últimas histopatológicamente son adenomas que se dividen según su arquitectura en tubulares (son los más frecuentes 70%-85%), vellosos (sólo 5%) o túbulo-vellosos. El adenoma se clasificará como: tubular, si el componente velloso es menor del 25%, entre 26% y 74% será túbulo velloso, y si es mayor de 75% será velloso. Los vellosos tienen mayor potencial de degeneración maligna (Tabla 4).

Tabla 3. Japanese Narrow Band Imaging Expert Team Classification (JNET)

	1 Normal/ hiperplasia	2 Adenoma bajo grado	2B Adenoma alto grado	3 Invasión profunda submucosa
Patrón de vasos sanguíneos	No visibles	Distribución regular Calibre regular O	Distribución irregular Calibre variable	
Patrón de superficie	Manchas negras regulares o blancas regulares similar a mucosa circundante	Aspecto tubular o ramificado	Irregular u oscuras	
Histología probable	Hiperplástico o pólipo serrado sesil	Neoplasia intramucosa Bajo grado	Neoplasia intramucosa Alto grado Cáncer superficial invade en la submucosa	Cáncer invasivo submucoso
Correspondencia a Patrón kudo	I - II	III - IV	V i	V n

Tabla 4. Clasificación histológica y caracterización de las lesiones elevadas del colon

Carácter	Lesión	Forma	Tamaño	Prevalencia	Localización	Precancerosa
No neoplásicos	Hiperplásticos**	0-II a	5 mm	Frecuente	RS	?
Epiteliales	Inflamatorios juveniles	0-1 s 0-p	Variable	Raro	Todo colon	Sí
No epiteliales	Linfodes-mesenquimáticos	0-I - 0-II	Variable	Raro	RS	Neuro-endocrino sí
Neoplásicos*	Adenoma*	0-I S-p, 0-II a-b-c	Variable	Frecuente	CD < CI	Sí
	Serrados tradicional	II a-b-c	< 10 mm	Raro	RS	Sí
	Adenoma sesilserrado	0-Is-0-II a-b-c	Variable ≥ 10 M	Frecuente	CD	Sí
	Serrado hiperplásticos	0-Is-0-li a-b-c	≤ 5 mm	Frecuente	RS	?

*Adenoma = neoplasia intraepitelial según clasificación de Viena y de París. **Rol en discusión por poliposis hiperplástica. ***Según Clasificación de París. Abreviaturas: RS = Recto sigmoides, CD = colon derecho CI = colon izquierdo.

Desde el año 2000, la OMS definió en tres tipos las lesiones serradas: serradotradicional (con o sin displasia), adenoma sésil serrado e hiperplásticos. Todos en mayor o menor grado son capaces de generar lesiones neoplásicas malignas.

Los adenomas y las lesiones serradas tienen diferentes vías de la oncogénesis, acortando el tiempo de desarrollo de neoplasias invasivas en estos últimos.

El informe de biopsias debe comprender el tipo histológico, identificar si hay neoplasia/displasia y el grado de ella, además de la extensión y profundidad, presencia de compromiso linfovascular-neural y budding.

En un carcinoma o LSC con displasia de alto grado para estimar el riesgo de metástasis ganglionar, se recurre a la clasificación de Kikuchi, que evalúa la profundidad del compromiso de la submucosa en 3 tercios: el primero, pegado a la muscular de la mucosa (Sm1), el tercero (Sm3) en contigüidad con la muscular propia y el segundo entre ambos (Sm2). Así el riesgo de metástasis ganglionar en Sm1 es un 1%, Sm2 6% y Sm3 14%.

Histogénesis

La secuencia pólipo-cáncer clásica requiere de la asociación e interacción de 3 procesos: 1) Inestabilidad cromosómica (pérdida de genes supresores de tumores: APC, DCC y p53); 2) Inestabilidad microsatélite (incapacidad de reparar el DNA: Miss Match Repair) (MSH, MLH); y 3) Predominancia de protooncogenes (BRAF-KRAS = genes que controlan la proliferación celular, activando factores de crecimiento y de apoptosis). Este último mecanismo es el primer evento en las lesiones serradas, estimulándose factores de crecimiento celular, retrasando la apoptosis y favoreciendo metástasis, a los que se suman fenómenos de hipermetilaciones de islas CpG (par citocina-guanina), silenciando genes reparadores del ADN (MLH1 y MGMT). Los adenomas serrados parten con mutación BRAF, en cambio en el serrado tradicional son ambos BRAF y KRAS. En las lesiones hiperplásticas, hay mutaciones de KRAS y BRAF e hipermetilaciones de islas CpG, por ello hoy se le incluye entre aquellas con potencial neoplásico.

Manifestaciones clínicas

Las LSC son generalmente asintomáticas y habitualmente corresponden al hallazgo de un examen solicitado por pesquisa u otro motivo. Raramente se manifiestan por hemorragia, mucosidades y más raramente por hipokalemia.

Es importante preguntar por la historia personal y familiar de cánceres para detectar enfermedades genéticas, como síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar, poliposis hiperplástica, síndrome de Bannaya-Riley-Rucalcaba (BRR) y de Cowden, que eventualmente pueden presentar síntomas más tempranamente, o bien porque su estudio es más precoz. En el síndrome de Lynch puede haber antecedentes personales de cáncer de endometrio, gástrico, ovario, mama, tiroides hepatobiliar, urinario, intestino, cerebro, páncreas y sebáceo.

La exploración física es normal, salvo en síndromes hereditarios, como el Peutz-Jeghers, donde se observa pigmentación mucocutáneas. En BRR, síndrome de Cowden y de Gardner, puede haber lipomas, osteomas, asociados a discapacidad intelectual. En el síndrome de Muir Torre, síndrome de Li-Fraumeni o síndrome de Turcot pueden haber lesiones cutáneas neoplásicas, melanomas o signología neurológica por los tumores cerebrales que se asocian.

La acromegalia también se asocia a LSC, por lo que pueden estar presentes sus manifestaciones clínicas.

Los síndromes hereditarios se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Clasificación de LSC hereditarias

Poliposis no neoplásicas	Poliposis juvenil Síndrome de Peutz-Jeghers (con potencial maligno)
No poliposis neoplásicos	Síndrome de Lynch Síndrome de Li-Fraumeni
Poliposis neoplásicas	Poliposis adenomatosa familiar Síndrome de Lynch Síndrome de Cowden Poliposis serrada Síndrome de Gardner Síndrome de Bannaya-Riley-Rucalcaba

Diagnóstico

El examen de elección es la colonoscopia completa hasta el ciego. Si ésta es incompleta o no es prudente realizarla, la opción es una colonografía por tomografía axial computada.

Una colonoscopia de calidad debe ser precedida por consentimiento informado obtenido por el médico operador. El informe debe ser completo: datos demográficos del enfermo, la indicación, la premedicación utilizada, calidad de la preparación según la escala de Boston, tiempo de retiro < 10 minutos (o mayor), y las complicaciones presentadas durante este procedimiento. Una detallada descripción de las alteraciones de la pared y de la mucosa, debe ser acompañada de imágenes de las lesiones y del ciego.

De las lesiones deben precisarse su localización y tamaño, tipo de clasificación según París, Patrón de Kudo, y si es posible, de Sano. En caso de polipectomía se debe indicar si la resección fue completa y la muestra debe marcar la base, extendiéndola sobre una placa de poliestireno o corcho, sosteniéndola con alfileres en el caso de lesiones grandes, y disponiéndola en el frasco de biopsias identificado con un número. También si requirió de cromosocopia con colorantes o electrónica.

En las lesiones extendidas planas (LST), generalmente situadas en colon derecho, se debe evaluar su resección y describir los elementos de riesgo, clasificándolas en No-Granulares (planas, discretamente elevadas o deprimidas), o Granulares (nódulos regulares homogéneos) y si hay un nódulo de mayor tamaño.

La última etapa, es el diagnóstico histológico de la pieza de polipectomía, la que es recuperada íntegramente y estudiada histológicamente para determinar benignidad o malignidad de la lesión, extensión y profundidad del compromiso, márgenes libres de lesión. En caso de carcinoma, debe detallarse el grado de diferenciación (si es indiferenciado, mayor probabilidad de metástasis regional metacrónica), compromiso vascular o linfático, “*budding*” (islotas de células indiferenciadas en el frente de crecimiento del tumor) y distancia libre de neoplasia de al menos 1 mm. Si existen estos factores, puede sospecharse compromiso de ganglios regionales. Con uno de ellos el 21% tiene metástasis regionales, que aumenta a 36% si están presentes los 3 factores. Si estos están ausentes, el riesgo baja a 1%, siendo la polipectomía curativa.

Evolución

Las lesiones superficiales neoplásicas del colon son esporádicas, hereditarias o forman parte de un síndrome. Una lesión elevada > 1 cm, requiere de un plazo de 3 a 7 años para malignizarse. Este tiempo es menor en aquellas planas, deprimidas o serradas.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la polipectomía endoscópica, que consiste en “lacear” la lesión y seccionarla con asa de electrocoagulación o asa fría. Si se inyecta suero fisiológico en la base previamente, se llama mucosectomía. Esta técnica logra escindir una mayor superficie (hasta 3 cm) con menor riesgo. Lesiones < 5 mm, deben researse con asa fría ya que con pinza de biopsia en un 40% lo hace en forma incompleta.

Las lesiones LST grandes, pueden researse por parcialidades (si < 3 cm) o por disección submucosa endoscópica (DSM). Solo en la DSM el patólogo puede precisar el carácter curativo.

La cirugía se indica en un cáncer invasor (más allá de Sm2), considerando el costo-beneficio para el enfermo, lo que incluye el riesgo quirúrgico, comorbilidades y el riesgo de metástasis regionales.

La polipectomía es un medio eficaz para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal.

Vigilancia de lesiones elevadas de colon

Un paciente con riesgo promedio, con colonoscopia normal, de buena calidad, tiene bajo riesgo de lesión sincrónica. Debe repetirse la colonoscopia a los 10 años. Tener 1 o 2 lesiones adenomatosas < 10 mm, aumenta levemente el riesgo y debería repetirse en 7 a 10 años. En esta decisión el médico debe considerar, además, la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia. El seguimiento pospolipectomía de la US Multi-Society Task Force on colorrectal cancer se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6. Seguimiento según histología, tamaño y evaluación de la evidencia

Riesgo con colonoscopia completa según número, tamaño e histología	Fuerza Recomendación	Calidad Evidencia	Intervalo y observaciones
Normal o < 20 lesiones hiperplásticas < 10 mm en rectosigmoides	Fuerte	Moderada	10 años
20 lesiones hiperplásticas < 10 mm proximales a rectosigmoides	Débil	Baja	
1-2 Adenomas < 10 mm.	Fuerte	Moderada	7 a 10 años
1-2 Adenomas serratos sésiles < 10 mm	Débil	Muy baja	5 a 10 años
3-4 Adenomas tubulares < 10 mm	Débil	Muy baja	3 a 5 años
3-4 Adenomas serratos sésiles < 10 mm	Débil	Muy baja	
Lesiones hiperplásticas de 10 mm	Débil	Muy baja	
5-10 Adenomas tubulares < 10 mm	Fuerte	Moderada	3 años
5-10 Adenomas serratos sésiles < 10 mm	Débil	Muy baja	
Adenoma > 10 mm	Fuerte	Alta	
Serrato sésil > 10 mm	Débil	Baja	
Adenoma vellosos o túbulo vellosos con displasia alto grado	Fuerte	Moderada	
Adenoma serrato sésil con displasia	Débil	Muy baja	
Adenoma serrato tradicional	Débil	Muy baja	
10 o más adenomas	Débil	Muy baja	1 año
Resección por parcialidades de adenoma > 2 cm o adenoma serrado	Fuerte	Moderada	Colonoscopia de 3 a 6 meses hasta resección completa
Lesiones avanzadas SM3	Fuerte	Alta	Cirugía resectiva clásica
Lesiones avanzadas submucosa hasta SM1 y ¿SM1?	Fuerte	Alta	Colonoscopia a los 2 a 6

Modificado de Gupta et al. Gastroenterology 2020;158:1131-1153.

La vigilancia en grupos de riesgo compete a los familiares de primer grado del caso, en quienes la colonoscopia se realiza 10 años antes de la edad de diagnóstico del caso índice, los pacientes con pancolitis de < 10 años de evolución y síndromes genéticos, como poliposis genéticas o síndrome de Lynch, en los que el control puede comenzar tan temprano como los 15 años, como sucede en la poliposis adenomatosa familiar.

Prevención

La prevención primaria es el estilo de vida, la secundaria es la polipectomía en personas con factores de riesgo, síntomas o mayores de 45 o 50 años. La quimioprolifaxis no se recomienda.

Referencias

1. Winawer S, Zauber AG, O'Brien MJ, 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):1236-1245.
2. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: magnifying view. *Endoscopy* 2001;33:367-373.
3. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002. Participants in the Paris Workshop. *Gastrointest. Endosc.* 2003;58(Suppl):S3-43.
4. Maiza E. Clasificación de Paris de las lesiones superficiales del tracto digestivo. *Gasroenterol. Latinoam.* 2011;22:123-126.
5. Gupta S, Lieberman D, Anderson J, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;158:1131-1153.
6. Sano Y, Tanaka S, Kudo S, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team Digestive. *Endoscopy* 2016;28:526-533.
7. Wieszczy P, Waldmann E, Løberg M, et al. Colonoscopist Performance and Colorectal Cancer Risk After Adenoma Removal to Stratify Surveillance: Two Nationwide Observational Studies *Gastroenterology* 2021;160:1067-1074.
8. Jung YS, Park JH, Park CH. Serrated Polyps and the Risk of Metachronous Colorectal Advanced Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2021 in press.
9. Lee JK, Jensen CD, Levin TR, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer and Related Death After Adenoma Removal in a Large, Community-based Population *Gastroenterology* 2020;158:884-894.
10. Saukat A, Tonya Kaltenbach T, Dominitz JA, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer *Gastroenterology* 2020;159:1916-1934.

CÁNCER DE COLON Y RECTO

Dras. María Ester Bufadel G. y Carolina Heredia P.

Epidemiología

El cáncer colorrectal (CCR) representa aproximadamente el 10% de todos los cánceres anualmente diagnosticados y de las muertes asociadas a cáncer a nivel mundial. Es el tercer cáncer más frecuente luego del cáncer de mama y pulmón, con una tasa de incidencia de 19,5/100.000 habitantes y el segundo en mortalidad, luego del cáncer de pulmón, con una tasa de mortalidad de 9/100.000 habitantes. En Chile, según Globocan 2020, la incidencia del CCR se ubica en el segundo lugar luego del cáncer de próstata y la mortalidad en el tercer lugar, luego del cáncer de pulmón y gástrico, con una tasa de mortalidad de 9,4/100.000 habitantes. Existe una gran preocupación por el aumento en el número de casos de CCR en menores de 50 años observados en el último tiempo, razón aún no completamente entendida, por lo que se recomienda adelantar a 45 años la edad de comienzo del tamizaje.

Factores de riesgo

Factores ambientales y hereditarios juegan un papel importante en el desarrollo de CCR.

El sexo masculino y edad avanzada se asocian fuertemente a su incidencia. El antecedente familiar de CCR, se asocia en un 10%-20% de los pacientes con CCR; un subgrupo de aproximadamente un 5%-7% está afectado por síndromes de CCR hereditario (síndromes polipósicos y síndrome de Lynch), por lo que los programas de *screening* o tamizaje podrían prevenirlos. A su vez, los pacientes con larga data de enfermedad inflamatoria intestinal y aquellos con una historia previa de CCR o adenomas, o radiación previa, tienen un riesgo aumentado.

El síndrome de Lynch es causado por una disfunción del sistema de genes involucrados en la reparación de los errores de la replicación del ADN (MMR, del inglés: mismatch repair), caracterizado por una expansión o contracción de las regiones microsatelitales en el tumor, llamado inestabilidad microsatelite (MSI). También estos tumores muestran deficiencia de las proteínas en la inmunohistoquímica. Por su acelerado crecimiento, estos pacientes deben ir a colonoscopia en forma precoz desde los 20-25 años y en períodos cada 1-2 años. Además, pueden presentar malignidad en otros órganos, como endometrio, estómago, ovarios, riñón y sistema hepatobiliar. El 15% de los CCR esporádicos también pueden mostrar MSI.

Los factores ambientales que se relacionan con el riesgo de CCR no son concluyentes. La obesidad, sedentarismo, ingesta de alimentos ricos en grasa animal, alto contenido de colesterol, tabaquismo, alcohol y consumo de carnes rojas y procesadas son considerados de mayor riesgo. La diabetes mellitus tipo 2 también presenta mayor riesgo al compartir estos factores. Los estudios en la microbiota colónica, sugieren que la infección por *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* podrían aumentar el riesgo de CCR. Los factores de efecto protector serían la dieta rica en fibra, antiinflamatorios no esteroideos, terapia hormonal de reemplazo, calcio, ejercicio físico, estatinas y vitaminas A, D y E.

Patogenia

La mayoría de los CCR se desarrollan a partir de pólipos. Este proceso se inicia con un foco de cripta aberrante (FCA), luego a una lesión neoplásica precursora (pólipo) y eventual progreso a un CCR, en un tiempo estimado entre 10-15 años. La célula de origen presenta acumulaciones de alteraciones genéticas y epigenéticas que inactivan los genes supresores de tumores y activan oncogenes. A modo general, existen dos vías de lesiones precursoras: la vía tradicional adenoma-carcinoma (denominada secuencia de inestabilidad cromosómica) que corresponde al 70%-90% de los CCR y la vía de neoplasia aserrada (10%-20%). Los fenotipos de la secuencia adenoma-carcinoma se desarrollan luego de eventos genómicos iniciados por la mutación APC, seguidos de una activación RAS o pérdida de la función del TP 53. En cambio, en la vía de neoplasia aserrada, se asocia a mutaciones RAS y RAF, e inestabilidad epigenética, caracterizado por un fenotipo de metilación CpG llevando a una estabilidad microsatelital y CCR estable.

Clínica

La mayor parte de los CCR pueden ser asintomáticos hasta etapas avanzadas de la enfermedad. La presencia de síntomas suele asociarse a estadios más avanzados de la enfermedad. El estudio preventivo permite diagnosticar lesiones premalignas y malignas precoces, tratables con mejores resultados. Las formas de presentación clínica dependerán en su mayoría del lugar de ubicación del CCR.

- Cáncer de colon derecho: diarrea crónica, sangrado microscópico, anemia ferropriva, compromiso del estado general (astenia, adinamia, anorexia), masa palpable en fosa iliaca derecha.
- Cáncer de colon izquierdo: Alteración del hábito intestinal hacia la constipación o a la diarrea con o sin alternancia, alteración de la forma de las heces (acintadas), hematoquezia, dolor abdominal.
- Cáncer de recto: proctorragia, con sensación de pujo y tenesmo, dolor pelviano bajo o perineal, aumento de la frecuencia de evacuaciones y cambio en la forma de las deposiciones. Considerar compromiso de otros órganos, como hidroureteronefrosis, neumaturia/fecaluria.
- Otras formas de presentación: obstrucción intestinal baja, perforación intestinal, abscesos, fistulización a otros órganos, carcinomatosis peritoneal. Síndrome ascítico. Metástasis en etapas avanzadas y síndrome para neoplásico.

Diagnóstico

- Endoscopia: Para el diagnóstico de CCR, la colonoscopia es el método de elección. Para la detección de lesiones planas y sugerentes de CCR, es necesaria la inspección completa de la mucosa y una óptima preparación colónica; colonoscopia de acuerdo con criterios de calidad.

- Imágenes: usados frecuentemente para la etapificación locorregional y a distancia. La colonoscopia virtual puede ser utilizada como un método complementario, en casos de colonoscopia incompleta o inadecuada, como asimismo la video-cápsula colon.
- Laboratorio: Son útiles en el diagnóstico, los test de hemorragias ocultas (FOBT/FIT), los test genéticos y la combinación de DNA fecal/FIT. Se sugiere al momento del diagnóstico, solicitar el antígeno carcinoembrionario (CEA). Niveles elevados se asocian a peor pronóstico y puede indicar enfermedad residual si persiste elevado en el posoperatorio.
- Anatomía patológica: es la base para el estadiaje y manejo. Permite evaluar tanto la invasión venosa, linfática y perineural, como el tipo y subtipo histológico. Además, se pueden realizar inestabilidad microsátelite (IMS) y test del sistema de miss match repair por inmunohistoquímica.

Etapificación

En la actualidad se utiliza la clasificación T.N.M de la *American Joint Committee on Cancer* (<http://cancerstaging.org/references-tools/.../ColonMedium.pdf>). La etapificación preoperatoria se basa en estudio con imágenes:

- Tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis.
- Resonancia magnética de pelvis (en cáncer rectal).
- Endosonografía rectal (en cáncer rectal T1 y T2).
- Tomografía por emisión de positrones (PET Scan): de excepción, en casos de neoplasia de diseminación atípicas, que pudiesen corresponder a otro tipo de tumores como linfomas, por ejemplo.

Cáncer colorrectal en pacientes jóvenes

En estos últimos años, se ha observado un incremento importante en la incidencia de CCR en adultos jóvenes menores de 50 años. Este grupo contribuye a 10%-12% de todos los diagnósticos nuevos de CCR y a un incremento de 2% por año. La tasa de incidencia en USA ha aumentado rápidamente de 8,6 por 100.000 en 1992 a 13,1 por 100.000 en 2016 en personas entre 20-49 años, siendo la gran mayoría entre 40-49 años. La predisposición genética para CCR en adultos jóvenes parece ser diferente que en aquellos > 50 años. Se han descrito numerosas variantes germinales y la mitad de ellas son mutaciones del gen DNA miss match repair (MMR), asociado al síndrome de Lynch.

Muchos de los CCR en adultos/as jóvenes no tienen factores de riesgo (como historia familiar) lo que hace retrasar el diagnóstico aun en presencia de síntomas orgánicos como hematoquezia y anemia ferropriva. La enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes hereditarios o CCR familiar, junto con el aumento de la obesidad infantil, podrían corresponder a los principales factores de riesgo en este grupo etario. Cambios en la microbiota con el uso de antibióticos en agricultura y medicina, podrían tener un rol en el desarrollo de CCR.

En el 61% de pacientes menores de 50 años y más del 76% de los menores de 30 años, el CCR es diagnosticado en etapas III y IV. Se asocia con mayor frecuencia a un tumor pobremente diferenciado con compromiso izquierdo y rectal. Los hallazgos con histología en anillo de sello, invasión linfovascular e invasión perineural, son más frecuentes en estos pacientes, siendo muchas de estas características asociadas a tumores más agresivos y de peor pronóstico. Probablemente los test genéticos en un futuro podrán guiar tratamientos y facilitar el *screening* a familiares de alto riesgo. Por el momento, se recomienda, de acuerdo a las últimas guías clínicas, iniciar el *screening* CCR a partir de los 45 años.

Tratamiento

La base del tratamiento del CCR es la resección quirúrgica con intención curativa. Para decidir cuál es el tratamiento óptimo se debe considerar la etapificación del tumor y si al momento del diagnóstico se está frente a una urgencia o existe la posibilidad de terapia electiva. Se ha desarrollado en los últimos años la cirugía laparoscópica como pilar en la enfermedad primaria; resección de la enfermedad metastásica en hígado y pulmones; quimioterapia neoadyuvante y paliativa; radioterapia para el cáncer de recto y algunos tipos de enfermedad metastásica. En la Tabla 1 se resumen los tratamientos del CCR.

Enfermedad incipiente

La decisión de realizar una resección endoscópica depende principalmente del riesgo subyacente de invasión de la submucosa. Lo primero es realizar una adecuada caracterización de la lesión en cuanto a su morfología, tipo de patrón mucoso y microvascular; utilizando ya sea luz blanca y cromoendoscopia convencional (índigo carmín, criyal violet), magnificación de imagen o cromoendoscopia electrónica (NBI, BLI, LCI) y aplicando clasificaciones como la de París, extensión lateral (LST), granular/no granular, Kudo, NICE, JNET, entre otras. Las lesiones que tienen mayor riesgo de invasión submucosa son las Kudo V y con componente de la clasificación de París 0-IIc (depresión focal); pero también son de alto riesgo las distales no granulares y las con nódulo dominante.

La resección endoscópica se puede realizar dependiendo de la morfología y del tamaño de la lesión mediante técnicas de polipectomía, mucosectomía (EMR) o disección endoscópica submucosa (ESD). Según las pautas de la Sociedad Japonesa para el Cáncer de Colon y Recto (JSCCR) 2016, el carcinoma colorrectal intramucoso o el invasivo submucoso superficial (T1a, invasión submucosa < 1.000 lm) es indicación de resección en bloque endoscópica. En los CCR temprano mayor de 20 mm la ESD en bloque es la técnica de elección; la EMR en piecemeal puede dificultar el diagnóstico patológico de la profundidad de la invasión y la determinación de un margen libre. Por otra parte, la ESD también sirve como biopsia por escisión para los CCR T1; en este caso los que resulten con algún factor de riesgo de metástasis

Tabla 1. Tratamiento del cáncer de colon y recto

AJCC/TNM	Cáncer de colon	Cáncer de recto
Etapa 0	Resección endoscópica/cirugía	Resección endoscópica/TAMIS 5
Etapa I	Cirugía	TAMIS 5/Cirugía 6
Etapa IIA	Cirugía + QT adyuvancia 1	RT + QT + Cirugía 6
Etapa IIB	Cirugía + QT adyuvancia	RT + QT + Cirugía 6
Etapa IIC	Cirugía + QT adyuvancia	RT + QT + Cirugía 6
Etapa IIIA	Cirugía + QT adyuvancia	RT + QT + Cirugía 6+ QT
Etapa IIIB	Cirugía + QT adyuvancia	RT + QT + Cirugía 6 + QT
Etapa IIIC	Cirugía + QT adyuvancia	RT + QT + Cirugía 6 + QT RT + QT + Cirugía 7+ QT
Etapa IVA	QT2 + Cirugía hepática + QT + Resección primario Cirugía 3 + QT	QT + Cirugía 8 Cirugía 8 + QT
Etapa IVB	Cirugía 3+ QT Resección primario 3+ HIPEC	Cirugía 8 + QT

QT: quimioterapia. RT: radioterapia. 1: QT Etapa II en casos con elementos pronósticos desfavorables. 2: QT con intención de hacer reseccables las metástasis (hepáticas) luego de tratar el hígado continúa QT y resección del tumor de colon. 3: Cirugía derivativa (colostomía). 4: Resección del tumor de colon. Extirpación de peritoneo y QT Intraabdominal hipertérmica (HIPEC). 5: Cirugía transanal mínimamente invasiva T1 con compromiso SM1 o SM2(TAMIS). 6: Cirugía resección anterior baja (RAB), ultrabaja (RAUB), interesfintérica (RAUBIE). Extirpación del mesorrecto (TIME). Resección abdominoperineal de ano y rectosigmoides (operación de Miles). 7: Exanteración pelviana por invasión de órganos pelvianos en etapa IIIC con T4b. 8: Colostomía. (adaptado de: Jensen C y Cortés P). Sáenz & Espino, 2020.

ganglionar, es decir: un grado histológico desfavorable (pobremente diferenciado o indiferenciado), invasión submucosa > 1.000 lm, invasión vascular y grado budding alto (presencia de células tumorales aisladas o en pequeños grupos situados en el frente infiltrante del tumor) deberían ir a cirugía adicional con resección ganglionar.

En una revisión sistemática de la experiencia europea en ESD colorrectal (2019), muestra resultados muy comparables a los de países asiáticos. En la experiencia europea: tasa de resección R0, mediana de tasa de resección en bloque, tasa de perforación, de sangrado y cirugía de emergencia fueron de 70%, 83%, 7%, 5%, 2% y en estudios asiáticos: 86%, 93%, 5%, 2,4%, 1%, respectivamente. La ESD mostró un riesgo relativamente bajo de recurrencia del tumor con una recidiva local de 4% (en Asia 0,4%). La tasa de recurrencia con EMR es similar a la ESD en lesiones < 2 cm, pero en lesiones > de 2 cm se acerca a 14%.

Por lo tanto, la resección endoscópica completa, lesiones con criterios de bajo riesgo de compromiso de ganglios linfáticos (grado histológico favorable, compromiso < 1.000 lm submucosa, grado budding 1, sin invasión vascular) y resección con margen libre de enfermedad > 1 mm, parece ser una terapia efectiva y segura; pero con una adecuada vigilancia endoscópica para asegurar su eficacia a largo plazo.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es la base de la terapia potencialmente curativa para el CCR. Su objetivo es la extirpación del tumor primario y de cualquier extensión locorregional que se pueda haber producido, sin provocar diseminación tumoral y procurar la mejor calidad de vida.

Existen diferencias que se deben tener presentes entre los tumores de colon y recto. El colon es principalmente intraperitoneal, móvil, lo cual permite una resección más fácil y con márgenes amplios, a diferencia del recto y rectosigmoides que son extraperitoneales y ubicados en el marco óseo de la pelvis. En el caso de los tumores de colon, la diseminación es predominantemente a distancia a diferencia del recto que es recidiva local. En los tumores de colon la resección con margen adecuado es de al menos 5 cm de tejido macroscópicamente sano, pero si hay suficiente intestino resecable el ideal es 10 cm a proximal y distal para incluir los pedículos vasculares y linfáticos correspondientes. En los tumores de recto bajo los 12 cm del margen distal, la resección es con un margen de 2 cm de tejido sano y puede ser de 1 cm si el tumor es bien diferenciado; los tumores rectales sobre los 12 cm del margen distal se tratan igual a los tumores de colon. Ahora bien, actualmente la cirugía laparoscópica es igualmente efectiva en los objetivos oncológicos que la cirugía abierta y con algunas ventajas como menor estadía hospitalaria y menos dolor posoperatorio.

En caso de metástasis hepáticas o pulmonares aisladas, pueden resecarse y mantener la intención curativa. En caso de metástasis múltiples se pueden hacer incluso resecciones sucesivas mientras se preserve función adecuada del órgano.

En el caso de tumores rectales bien diferenciados del tercio distal, que sean Tis o T1 con compromiso sm1 o sm2, menores de 3 cm y sin estudio de imágenes con compromiso linfonodal, se puede realizar una resección local con cirugía mínimamente invasiva (TAMIS).

Pacientes con CCR pueden presentar obstrucción tumoral aguda (hasta un 30%) lo cual es una grave complicación. Se debe realizar una descompresión del colon por vía quirúrgica o mediante el uso de endoprótesis o stent autoexpansibles metálicos (SEMS). Estos SEMS se usan como puente para la cirugía o como terapia paliativa definitiva.

Tratamiento sistémico

Durante los años 1990 los avances en la terapia sistémica fueron esquemas de quimioterapia basados en fluoropirimidas con leucovorina, además de oxaliplatino y/o irinotecan. A partir del año 2000 se desarrollaron terapias con antiangiogénicos e inhibidores del factor de crecimiento epitelial (EGFR). Más recientemente nuevos fármacos: regorafenib y tiofluridina tiperacil son utilizados en pacientes refractarios a las terapias antes mencionadas.

Actualmente la etapificación del tumor más las mutaciones RAS y BRAF definen el manejo clínico del CCR metastásico y junto a la inestabilidad microsatelital (MSI) son factores que se deben considerar en la terapia óptima. Con las técnicas de

tipificación molecular existe un cambio tendiente a una aproximación personalizada, basada en la información genómica. El 2015, un grupo de expertos desarrolló un nuevo sistema de clasificación basado en la información molecular existente. Existen pacientes con CCR metastásico con bajas tasas de respuesta a la terapia estándar; estos pacientes en general son jóvenes o mujeres añasas con tumores de predominio derecho y con rápido compromiso metastásico hepático o pulmonar lo que coincide con las características CMS como subtipo 1 (Tabla 2), por lo cual se beneficiarían con una terapia agresiva e inmunoterapia. El conocimiento entonces de estos subtipos podría optimizar el tratamiento de los pacientes al ser personalizado.

Seguimiento y pronóstico

El seguimiento se realiza con CEA cada tres meses los primeros dos años, luego cada seis meses por 5 años. Además, se realiza colonoscopia total anual durante los primeros tres años y luego cada 5 años, así como estudios con TAC de tórax, abdomen y pelvis anual por 5 años. Puede ser de utilidad el uso del PET/CT.

El estadio al momento del diagnóstico es el factor más importante en el pronóstico del CCR; en el cáncer de colon (CC) las tasas de supervivencia a cinco años pueden llegar a ser mayor al 90% en etapa I, 65%-87% en etapa II, 53%-90% en etapa III

Tabla 2. Resumen de las características de los subtipos moleculares de consenso

	CMS 1	CMS 2	CMS 3	CMS 4
Frecuencia	14%	37%	13%	23%
Localización más frecuente	Colon proximal	Colon distal y recto	Sin predominancia	Colon distal y recto
Perfil genómico más frecuente	MSI alto SCNA alto CIMP alto Mutación BRAF	MSI variable APC mutado	SCNA alto SCNA bajo CIMP bajo Mutación KRAS	
Otras características	Infiltración y activación inmune	Activación de vías Myc y WNT	Disregulación metabólica	Infiltración estromal Activación de TGF-beta Angiogénesis
Terapias propuestas o en investigación	Inmunoterapia Quimioterapia agresiva con irinotecan + cetuximab + vemurafenib	Anti-EGFR (panitumumab y cetuximab)	Antiangiogénicos (bevacizumab)	Irinotecan Inhibidores de TGF-beta (en desarrollo)

MSI: Inestabilidad microsatelital. CIMP: Fenotipo metilador de islas CpG. SCNA: Alteración de número de copias somáticas. Anti-EGFR: inhibidor del factor de crecimiento epitelial. González, et al. Rev Hosp Clín Univ Chile 2020, basado en Guinney et al. Nat Med 2016.

y aproximadamente 12% en etapa IV o metastásica. El cáncer confinado al recto en general presenta peor pronóstico que el CC.

Referencias

1. Dekker E, Tanis P, Vleugels J, Kassi P, Wallace M. Colorectal Cancer. *The Lancet* 2019; 394(10207):1467-1480.
2. González J, Valenzuela G, Ahumada M, Barajas O, Marcelain K. Clasificación molecular del cáncer colorrectal, su impacto pronóstico y terapéutico: un paso crucial hacia la medicina personalizada. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile* 2020;31:231-241.
3. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Giampiero-Russo A, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early Onset colorectal cancer in young individuals. *Molecular Oncology* 2019;13(2):109-131.
4. Sáenz R, Espino A. Cáncer colorrectal. En A. Riquelme (Ed.), *Gastroenterología y Hepatología clínica* (3.ª ed., pp. 253-269). Mediterráneo. 2020.
5. Stoffel E, Murphy C. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology* 2020;158(2):341-353.
6. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. Japan gastroenterological endoscopy society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/ endoscopic mucosal resection. *Digestive Endoscopy* 2020;32:219-239. <https://doi.org/10.1111/den.13545>.
7. Thorlacius H, Rönnow C-F, Toth E. European experience of colorectal endoscopic submucosal dissection: a systematic review of clinical efficacy and safety. *Acta Oncologica* 2019;58(1):10-14. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1568547>.
8. Weinberg B, Marshall J, Salem M. The Growing Challenge of Young Adults with Colorectal Cancer. *Oncology* 2017;31(5):381-389.
9. Weitz JC, Berger Z, Sabah S, Silva H, Riquelme A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas*. Sociedad Chilena de Gastroenterología. 2017.
10. Yamashita K, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Hiraga Y, Kuwai T, et al. Preceding endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma does not affect the prognosis of patients who underwent additional surgery: a large multicenter propensity score-matched analysis. *Japanese Society of Gastroenterology* 2019;54:897-906. <https://doi.org/10.1007/s00535-01901590-w>.

DIVERTICULOSIS Y DIVERTICULITIS

Dra. María Paula Vial C.

Introducción

La enfermedad diverticular (ED) del colon es una de las patologías gastrointestinales más importantes en términos de gastos en salud en países occidentales y describe cualquier cuadro que se origina como consecuencia de tener divertículos. Corresponde a una enfermedad endémica en la población mayor de países desarrollados.

Definiciones

- *Diverticulosis*: Corresponde a la presencia de divertículos en el colon.
- *Enfermedad diverticular*: Se utiliza para englobar la diverticulosis sintomática secundaria a sangrado diverticular, diverticulitis, colitis segmentaria asociada a divertículos y a la enfermedad diverticular sintomática no complicada.
- *Diverticulitis aguda (DA)*: Es la inflamación de un divertículo. El término diverticulitis complicada se refiere a la perforación libre, la formación de abscesos, fistulas u obstrucciones secundarias al proceso inflamatorio diverticular.
- *Sangrado diverticular*.
- *Colitis segmentaria asociada a divertículos*: Inflamación de la mucosa interdiverticular, sin comprometer el orificio diverticular.
- *Enfermedad diverticular sintomática no complicada*: Dolor abdominal persistente atribuido a los divertículos en ausencia de colitis macroscópica o diverticulitis.

Epidemiología

La prevalencia de la diverticulosis de colon es desconocida en Chile. Sin embargo, es claro que aumenta con la edad, estimándose en menos de 5% en menores de 40 años, 30% a los 60 años y hasta 65% a los 80 años. La distribución genérica varía con la edad, siendo más frecuente en hombres bajo 50 años, con una leve preponderancia femenina entre 50 a 70 años y más marcada sobre los 70 años de edad.

Los países occidentales tienen una prevalencia que va de 5% a 45% dependiendo del método diagnóstico y edad de la población. La ED en estos países es principalmente de colon izquierdo. La prevalencia en Asia es de 13% a 25%, siendo mayor en el colon derecho.

Factores de riesgo

Existen factores de riesgo genéticos, ambientales y del estilo de vida. Algunos estudios han sugerido factores genéticos que podrían contribuir al desarrollo y evo-

lución de la diverticulosis. Un estudio demostró que el riesgo relativo de ED era de 2,92 para los hermanos, comparado con la población general.

La fibra en la dieta y una dieta vegetariana puede reducir la incidencia de la ED sintomática al disminuir la inflamación intestinal, alterando la microbiota intestinal. El riesgo de ED se incrementaría con dietas bajas en fibra, altas en grasas y carnes rojas.

Cambios en la dieta desde una basada en carbohidratos a una con mayor contenido en carnes conlleva alteraciones de la microbiota y su metabolismo. La estasia fecal puede producir disbiosis y con ello inflamación crónica. Un estudio que incluyó pacientes con DA no complicada mostró que el 60% presentaba sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Recientemente, un estudio comparó microbiota fecal de pacientes con diverticulitis y sujetos controles. Los resultados demostraron que la relación firmicutes/bacteroidetes y la carga de proteobacterias eran comparables. Sin embargo, se encontró una mayor diversidad de proteobacterias y de todos los *phyla* en pacientes con diverticulitis. Mayores estudios deberán definir el papel de la microbiota en la ED.

La actividad física vigorosa, pareciera reducir el riesgo de diverticulitis y sangrado diverticular. Niveles elevados de vitamina D, se asocian a una reducción del riesgo de hospitalización por diverticulitis. Por otra parte, la obesidad, el tabaco y algunos fármacos como los AINEs, esteroides y opioides se han asociado con un incremento en el riesgo.

Pacientes con síndrome de Ehler-Danlos, Marfan, síndrome de Williams, VIH y en quimioterapia, tienen un riesgo más elevado de desarrollar diverticulitis.

Diverticulosis

La diverticulosis es el resultado de una compleja interacción entre factores dietéticos, genéticos y de motilidad intestinal, que llevan a un aumento de la presión intraluminal y a cambios en la resistencia en algunas zonas de la pared colónica.

En los divertículos la mucosa y submucosa se hernian a través de la capa muscular y en su formación detallaremos algunos aspectos morfológicos. Existen cuatro puntos bien definidos alrededor de la circunferencia del intestino, donde los vasos rectos penetran la capa muscular circular, ellos ingresan a la pared de cada lado del borde de la tenia mesentérica y en las 2 tenias antimesentéricas. No hay formación de divertículos distalmente a la unión rectosigmoidea, por debajo de la cual la tenia coalesce para formar una capa muscular longitudinal. Al penetrar en la pared intestinal, los vasos rectos crean áreas de debilidad en dicha pared, a través de las cuales pueden herniarse porciones de la mucosa y submucosa colónicas (cubiertas de serosa).

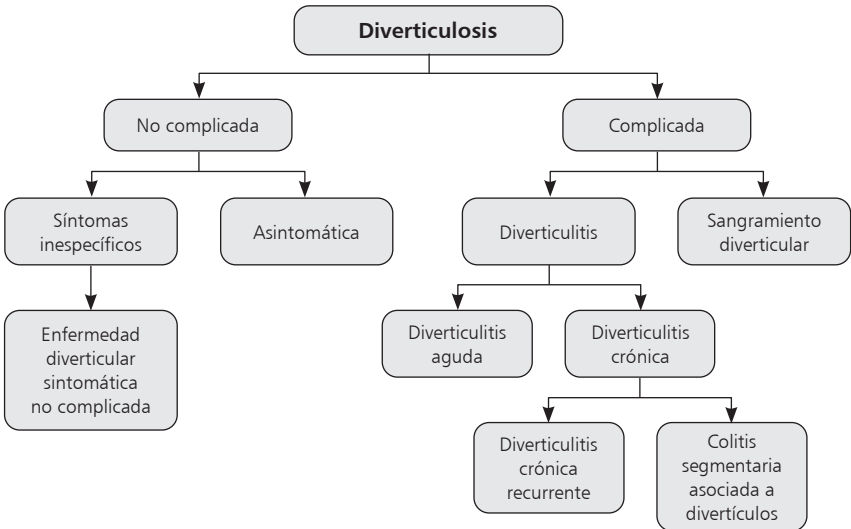
En la formación de estos divertículos participan también cambios estructurales de la pared del colon sigmoidees y otros segmentos del intestino, los que generan una disminución de la resistencia de la pared frente a la presión intraluminal.

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. Se ha observado, además, un incremento de la actividad colinérgica en células musculares, asociado a una disminución en la acción inhibitoria. Esto llevaría a una motilidad anormal y a una contractilidad colónica excesiva. Estudios asocian a la anormalidad en la motilidad colónica un rol a la inflamación, a los cambios en el microbioma e hipersensibilidad visceral como potenciales factores etiológicos en la ED y sus complicaciones.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la diverticulosis se pueden dividir en dos grandes grupos:



La diverticulosis no complicada es usualmente un hallazgo incidental en pacientes asintomáticos. Solo un pequeño porcentaje de ellos presentan síntomas inespecíficos como malestar abdominal, flatulencia y defecación irregular. Sin embargo, no está claro si estos síntomas son atribuibles a la diverticulosis o a un síndrome de intestino irritable. Este subgrupo es definido en algunos artículos como enfermedad diverticular sintomática no complicada.

Diverticulitis

Este término representa un espectro de los cambios inflamatorios que van desde una inflamación local subclínica hasta una peritonitis generalizada con perforación libre. La diverticulitis se debería a una perforación de un divertículo, ya sea microscópica o macroscópica. El antiguo concepto de obstrucción luminal probablemente represente un hecho raro. Se piensa que el evento primario sería la erosión de la pared diverticular

por el aumento de la presión intraluminal o las partículas espesadas de alimentos con la inflamación y necrosis focal resultante, llevando a la perforación (micro/macro). La manifestación clínica de la perforación depende del tamaño de la misma y de la respuesta del organismo. Perforaciones pequeñas menores pueden quedar contenidas por grasa pericólica y del mesenterio, formando pequeños abscesos. Perforaciones mayores llevan a la formación de abscesos que pueden formar grandes masas inflamatorias pudiendo extenderse hacia otros órganos formando fístulas. La perforación libre asociada a peritonitis difusa es una complicación grave infrecuente.

La diverticulitis simple corresponde al 75% y más de los casos, y la diverticulitis complicada a menos del 25% restante (abscesos, obstrucción, fístula 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%. En centros con alta experiencia en ultrasonido abdominal, se ha reportado una sensibilidad de 85%-98% y especificidad de 80%-98%.

El uso de la colonoscopia con la insuflación inherente de aire está relativamente contraindicado en el episodio agudo porque aumenta las posibilidades de perforación.

Tratamiento

Tratamiento médico ambulatorio

La mayoría de los pacientes que cursan una DA, presentan un cuadro leve y pueden recibir tratamiento médico en forma ambulatoria.

- Dieta

Actualmente no existe evidencia para restringir la dieta en un paciente con DA no complicada. Se sugiere dieta liviana para evaluar tolerancia inicialmente.

- Antibióticos

Considerando toda la evidencia que existe hasta el momento parece razonable tratar sin antibióticos a pacientes con diverticulitis aguda no complicada que, clínicamente, cursan una diverticulitis leve no asociada a comorbilidad significativa y que tiene acceso a un seguimiento médico estrecho. En el año 2015, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) publicó una guía de manejo en los pacientes con DA, en la que plantean que los antibióticos, debieran ser usados en forma selectiva y no rutinaria en el subgrupo de pacientes con DA no complicada, considerando que no existe evidencia de alta calidad que avale su uso en este grupo y que el mecanismo

fisiopatológico pareciera ser más bien un proceso inflamatorio y no una infección bacteriana aguda. Este planteamiento se basa en dos estudios clínicos multicéntricos, el primero sueco que incluyó a 623 pacientes y el segundo holandés con 528 pacientes, en donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de complicaciones y recurrencia de la diverticulitis en el grupo tratado con antibióticos *versus* el grupo tratado sin antibióticos. El año 2017 se publicó el estudio DIABOLO donde se incluyeron a 528 pacientes con DA no complicada, cuyos resultados no demostraron diferencias en el tiempo promedio de recuperación ni en la tasa de complicaciones, recurrencias o mortalidad de los pacientes tratados con y sin antibióticos. En un análisis posterior de 2 años de seguimiento, las tasas de progresión a diverticulitis recurrente o complicada fueron similares. El año 2019 se publica una revisión sistemática y metaanálisis donde se incluyó a 2.505 pacientes con DA no complicada; de estos 1.163 pacientes fueron tratados sin antibióticos y 842 tratados con antibióticos. No se observaron diferencias en tasa de readmisión, necesidad de intervención quirúrgica, recurrencia y complicaciones entre ambos grupos. En el caso de decidir usar antibióticos se sugiere utilizar amoxicilina + ácido clavulánico o quinolona + metronidazol, por un plazo de 7-10 días. En pacientes intolerantes al metronidazol se podría utilizar moxifloxacino.

Tratamiento médico hospitalizado

Las indicaciones de hospitalización son: 1) pacientes con diverticulitis complicada por TAC de abdomen y pelvis; 2) pacientes con una o más de las siguientes características: inmunosupresión, sepsis, fiebre alta mayor a 39 °C, leucocitosis significativa, dolor abdominal severo, edad avanzada, comorbilidad significativa, intolerancia a la ingesta oral, falla de tratamiento ambulatorio.

- Dieta

Reposo intestinal o líquidos claros según la intensidad de la sintomatología y las complicaciones.

- Antibióticos

Endovenosos con cobertura contra gram negativos y anaerobios. Se recomienda la asociación de metronidazol más cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 1 a 2 g al día) o fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg ev cada 12 h o levofloxacino 500 mg ev día).

- Analgésicos

Paracetamol ev, morfina o derivados y ketorolaco ev.

Si el cuadro mejora en 48 h, comenzar con una dieta baja en residuos en el período agudo. Se pueden pasar los antibióticos a la vía oral si el paciente muestra mejoría clínica y de laboratorio, y el tratamiento se mantiene por 10 a 14 días. Si no hay respuesta favorable después de 2-3 días se debe sospechar e investigar la presencia de un flegmón o una colección (absceso), por lo que se sugiere TAC de control, para evidenciar complicaciones. En el caso de diverticulitis complicada el tratamiento depende de la complicación específica.

Manejo posterior a cuadro agudo

- Dieta

Actualmente se sugiere continuar con una dieta alta en fibra, a pesar de que no existen estudios que demuestren que reduce el riesgo de diverticulitis aguda recurrente. No existe evidencia que la ingesta de semillas, maní y choclo desencadene un cuadro diverticular agudo, razón por la cual no se recomienda la suspensión de estos.

- Colonoscopia

Se sugiere efectuar una colonoscopia luego de que el cuadro de diverticulitis esté resuelto (6 a 8 semanas) en candidatos apropiados (a quienes no se les ha realizado una colonoscopia reciente de buena calidad) con el objetivo de descartar deformidad o estrechez del lumen o cáncer de colon. Estudios recientes muestran hallazgos donde el CCR después de la diverticulitis fue significativamente mayor que el observado en la colonoscopia de detección y no se limitó a la enfermedad complicada. La colonoscopia es aconsejable después del diagnóstico de diverticulitis.

- Colectomía

La evidencia actual no sustenta la realización de colectomía electiva luego de un primer episodio de DA no complicada. Las tasas de recurrencia de diverticulitis parecieran ser mayores en pacientes jóvenes y los riesgos quirúrgicos más bajos.

- Mesalazina y rifaximina

La evidencia actual no ha demostrado utilidad en reducir la recurrencia de diverticulitis, resolución del dolor o necesidad de cirugía con el uso de mesalazina o rifaximina luego de un primer episodio de diverticulitis.

- Probióticos

Existen algunos pequeños estudios en los cuales se sugiere una reducción en la recurrencia de la diverticulitis al utilizar probióticos; sin embargo, esta evidencia es de baja calidad, razón por la cual no se plantea el uso habitual de estos hasta que exista mayor evidencia de sus beneficios.

De los pacientes con diverticulitis no complicada, 70% a 100% presentan una buena respuesta al tratamiento médico. Luego del primer cuadro de diverticulitis aproximadamente 30% a 40% de los pacientes se mantendrán asintomáticos; 30% a 40% presentará dolor abdominal sin evidencias de diverticulitis y 30% de los individuos presentarán un segundo episodio. Dado que la enfermedad diverticular ha sido considerada como un desorden episódico o agudo, es poco lo que se conoce de cómo manejar sus manifestaciones crónicas.

Manejo quirúrgico de la diverticulitis

La decisión quirúrgica debe ser individualizada y considerar la edad, comorbilidad del paciente y la frecuencia y severidad de los episodios de diverticulitis no complicada. La cirugía resectiva laparoscópica electiva debe ser privilegiada.

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) fistulas; 5) deterioro clínico o ausencia de mejoría ante el manejo conservador.

Referencias

1. Rege RV, Nahrwold DL. Diverticular disease. *Curr Probl Surg.* 1989;26:133-189.
2. Enfermedad diverticular. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. (Datos de Web Source).
3. Chabok A, Pålman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K; AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg.* 2012;99:532-539.
4. Margolin DA. Timing of elective surgery for diverticular disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22:169-172.
5. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BM. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1486-1493.
6. Stam MA, Draaisma WA, van de Wall BJ, Bolkenstein HE, Consten EC, Broeders IA. An unrestricted diet for uncomplicated diverticulitis is safe: results of a prospective diverticulitis diet study. *Colorectal Dis.* 2017;19(4):372-377.
7. Feingold D, Steele SR, Lee S, et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(3):284-294.
8. Humes DJ, Fleming KM, Spiller RC, West J. Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: a population-based case-control study. *Gut.* 2011;60(2):219-24. Epub 2010 Oct 12.
9. van Dijk ST, Daniels L, Ünlü Ç, et al. Long-term effects of omitting antibiotics in uncomplicated acute diverticulitis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):1045-1052.
10. Rottier SJ, van Dijk ST, van Geloven AAW, et al. Meta-analysis of the role of colonoscopy after an episode of left-sided acute diverticulitis. *Br J Surg.* 2019;106(8):988-997.

TERAPIA ENDOSCÓPICA BARIÁTRICA Y METABÓLICA

Dres. Jorge J. Cordero O. y Luis Seijas A.

Definición

La endoscopia bariátrica, define el conjunto de intervenciones de origen endoscópico diseñadas para producir pérdidas de peso efectivas y permanentes en el tiempo. En el caso de la endoscopia metabólica se trata de técnicas en desarrollo que permiten mejorar el control glicémico, lipídico y con ello la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia (DLP) o hipertensión arterial (HTA), que no se ha logrado obtener por la vía del tratamiento médico y modificación del estilo de vida.

Introducción

La obesidad se considera en la actualidad un importante problema de salud pública. La proporción de obesos ha crecido más de un 150%, luego de la Segunda Guerra Mundial y se estima que llegará al 75% de la población de EE.UU. en el año 2040. El tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida es un procedimiento programado, cuyo retraso puede generar deterioro general del paciente, progresión de la obesidad y de las condiciones mórbidas que amenazan la vida, con el consiguiente aumento de los costos de la atención médica directa e indirecta. Actualmente el tratamiento más efectivo para la obesidad es la cirugía bariátrica y metabólica con un beneficio rápido y duradero, mejorando la calidad y esperanza de vida del paciente y resolviendo o mejorando sus comorbilidades como DM2, HTA, apnea del sueño y enfermedades cardiovasculares, entre otras. A la par de la cirugía bariátrica, se han desarrollado nuevas técnicas por vía endoscópica que, si bien no tienen los niveles de disminución de peso en comparación con la cirugía, se han convertido en una buena alternativa. La Asociación Americana de Endoscopia Digestiva (ASGE) ha recomendado estas terapias endoscópicas, con tal de obtener al menos un 5% de pérdida total de peso corporal (TBWL) y con un riesgo de eventos adversos, menor del 5%.

Indicaciones

La cirugía bariátrica presenta baja mortalidad posoperatoria, sin embargo, los eventos adversos están presentes y con tasas de reintervención variables, lo que además de otras barreras como el costo de la misma y la falta de cobertura por los sistemas de salud y por las compañías de seguros, limita a algunas personas el acceso a estos procedimientos. Las terapias endoscópicas bariátricas y metabólicas (TEBM) son un conjunto de nuevas técnicas que llenan un espacio en el tratamiento de este problema.

Está demostrada la superioridad de TEBM sobre cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico. Se debe considerar la indicación de TEBM en los siguientes casos:

- Falla en la pérdida de peso o mantenimiento del mismo, luego de cambios en el estilo de vida asociado a condiciones comorbidas, que requieren agregar otro tipo de terapia.
- Condiciones médicas que requieren pérdida de peso adicional considerando la utilización de TEBM como terapia puente hacia una cirugía.
- Índice de masa corporal (IMC) compatible para TEBM según la técnica a utilizar y que se detallan a continuación:
 - Balones intragástricos, en obesidad clase I (IMC 30-35 kg/m²), con más de una comorbilidad asociada y en obesidad clase II (IMC de 35,0-39,9 kg/m²).
 - Terapias de aspiración, en obesidad clase II y III (IMC 35,0-55 kg/m²).
 - Terapias por aposición de tejidos en obesidad clase I y II.
 - Revestimientos de *bypass* luminal, en obesidad clase I y II.
 - Remodelamiento de la mucosa duodenal, en pacientes con pobre control de DM2 y con HbA_{1c} mayor de 7,5%.

Probablemente el rango de edad de los pacientes beneficiados se incrementará al usar estas nuevas técnicas, al igual que se ampliarán las indicaciones de técnicas endoscópicas en pacientes que no pueden realizarse cirugías bariátricas más complejas.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para la realización de TEBM son las ya conocidas para cualquier procedimiento endoscópico *standard*, siendo de gran relevancia la capacidad del paciente para entender el procedimiento, sus riesgos, beneficios, el pronóstico a futuro y comprender que los cambios en su estilo de vida serán necesarios para el éxito futuro.

Evaluación preprocedimiento

La evaluación del paciente candidato a TEBM –al igual que en la cirugía– involucra a múltiples disciplinas. El objetivo es determinar el estado fisiológico del paciente, evaluar su indicación y las comorbilidades existentes que deben ser manejadas para optimizar los resultados. El equipo multidisciplinario involucra al gastroenterólogo, endocrinólogo, nutricionista, psicólogo, kinesiólogo, junto con una enfermera coordinadora que permite entregar la información pertinente al paciente con los riesgos y beneficios. Siempre decidir en conjunto cual es la mejor técnica que necesita cada paciente. Pacientes que no sean candidatos a cirugía por múltiples comorbilidades pueden serlo para alguna de las técnicas endoscópicas, menos riesgosas. Lo indispensable es: la historia clínica, examen físico, determinar las comorbilidades relacionadas con la obesidad, el compromiso con los cambios de estilo de vida, evaluación psicológica

y nutricional, patrones de alimentación y educación posprocedimiento, laboratorio general e incluir niveles de vitamina D, panel de hierro, vitamina B12 y ácido fólico.

Rol de la endoscopia en la evaluación preprocedimiento

La endoscopia digestiva alta forma parte de la evaluación estándar del paciente candidato a terapia endoscópica bariátrica. Existen guías clínicas que lo consideran relevante solo en el paciente portador de síntomas como pirosis y regurgitación, disfagia o dispepsia. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que efectuar una endoscopia preprocedimiento ha identificado patologías en población obesa asintomática, incluyendo hernia hiatal, esofagitis, úlceras pépticas y tumores. En Chile por la alta prevalencia de cáncer gástrico, se debe solicitar siempre una endoscopia alta, con tamizaje de infección por *Helicobacter pylori* y posterior erradicación, e idealmente con biopsias según protocolo de Sydney para definir riesgo de cáncer gástrico según presencia de lesiones premalignas gástricas (atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia).

Terapias aprobadas por la FDA

Balón intragástrico

Actualmente existen 4 tipos de balones intragástricos (BIG) aprobados por la FDA para adultos con IMC de 30 a 35 kg/m² y una o más condiciones comórbidas tales como DM2, HTA, DLP e hígado graso no alcohólico, quienes no han logrado pérdida de peso a través de cambios de estilo de vida o uso de medicamentos. En casos de individuos con IMC mayor de 35, se utilizará como puente a la cirugía o terapia alternativa en pacientes con contraindicaciones al procedimiento quirúrgico. BIG es la terapia más establecida como tratamiento. Este dispositivo requiere la colocación y retiro endoscópico, con una duración de 6 meses a un año. Su mecanismo de acción es a través del inflado de un balón con líquido o aire (solución salina de alrededor de 500 ml, mezclado con azul de metileno) que ocupa una gran área gástrica lo que retarda el vaciamiento gástrico. Existen contraindicaciones para su instalación como historia de cirugía gastrointestinal, trastornos de coagulación, úlcera péptica, sangramiento digestivo, embarazo o presencia de gran hernia hiatal. Se han realizado revisiones sistemáticas y metaanálisis de alrededor de 600 pacientes con buenos resultados en los índices de control glicémico, disminución de triglicéridos, reducción de la circunferencia abdominal y de la presión arterial. En estudios realizados en USA, la TBWL (Total Body Weight Loose) es de 10,2% empleando balón intragástrico en comparación con el grupo control de 3,3%. El balón Transpiloric Shuttle de Baronova Inc-USA, es un dispositivo recientemente aprobado, diseñado para 12 meses de tratamiento. Su mecanismo de acción es a través de una obstrucción intermitente, bloqueando el píloro usando uno de sus extremos de mayor tamaño y el otro de menor tamaño que entra y sale del estómago al duodeno causando su efecto. En trabajos multicéntricos se logró mejoría de los factores cardiometabólicos y un

descenso TBWL de alrededor de 9,5% en comparación con el grupo control de 2,8%. Todos estos dispositivos no están exentos de efectos secundarios, como náuseas, vómitos y dolor abdominal en un gran número de pacientes, resultando en intolerancia al mismo y se recomienda su retiro de acuerdo con la gravedad de los síntomas. Otros efectos secundarios asociados descritos son sobrecrecimiento bacteriano, exceso de insuflación del balón, pancreatitis aguda y muerte en un muy bajo porcentaje. El retiro del dispositivo ocasiona una reganancia de peso gradual, que debe ser evaluado para continuar con medidas de cambios de estilo de vida y asesoría nutricional.

Terapia de aspiración

Esta técnica aprobada el año 2016 (Aspireassist), se indica en pacientes con IMC de 35,0-55,0 kg/m², quienes han fallado en lograr y mantener la pérdida de peso con terapias no quirúrgicas. El dispositivo es implantado vía endoscópica, similar a la realización de una gastrostomía tipo Pull (PEG), para alimentación. Consiste de un tubo de aspiración o drenaje del contenido gástrico que se realiza aproximadamente 30 minutos después de consumo de alguna comida. Puede ser usado para las tres comidas principales del día y remueve aproximadamente el 30% de las calorías consumidas. Se calcula una pérdida de peso de alrededor de 18,6%, comparado con el grupo control de 5,6%. Los efectos adversos descritos son: infección, la presencia de fístula periestomal, disconfort abdominal y dificultad para tolerar el equipo. Se ha reportado hasta un 26% de pacientes que se han retirado de protocolos por razones variadas.

Gastroplastía endoscópica por aposición de tejidos

La gastroplastía endoscópica es un procedimiento que implica la reducción del volumen gástrico mediante el uso de dispositivos endoscópicos que condicionan aposición de tejidos y el posterior uso de suturas o plicaturas de la mucosa gástrica. A diferencia de los BIG estos son considerados medidas más permanentes. Los procedimientos existentes aprobados por FDA para estos fines y con amplio uso a nivel global, son:

- 1) Gastroplastía endoscópica en manga (ESG) de Apollo Endosurgery-USA, que emplea sutura continua de espesor total;
- 2) Cirugía primaria endoluminal de la obesidad (POSE), de USGI Medical-USA, que genera plicaturas de tejido con sutura con anclaje. Estos procedimientos reducen el volumen gástrico, probablemente afectando la motilidad gástrica, retardando el vaciamiento de sólidos y posiblemente alterando las hormonas intestinales a través de la creación de una manga gástrica. Pueden realizarse como un tratamiento primario para la obesidad y también para el manejo de la recuperación de peso en pacientes con cirugía bariátrica previa. La TBWL alcanzada a los doce meses, con los distintos dispositivos es de aproximadamente de 15%-20% mediante ESG, de 10%-20% con POSE.

Comparando todas la técnicas de gastroplastía endoscópicas con manga gástrica laparoscópica, sus resultados son significativamente menores en reducción de peso, 17,1% *versus* 23,6%, pero también se describen menos efectos adversos 5,2% *versus* 16,9% y menor reflujo gastroesofágico 1,9% *versus* 14,5%.

Dispositivos de endoscopia metabólica en uso y aún no aprobados por FDA

Balones intragástricos ocupadores de espacio

Existen dos balones que están en uso en otros lugares fuera de Estados Unidos de Norteamérica y con aprobación pendiente por la FDA. El primero de ellos es el balón ajustable Spatz3, de Spatz FGIA-USA, el cual se coloca endoscópicamente, es llenado con solución salina y permite ajustes endoscópicos de su volumen a través de un tubo de inflado adjunto, logrando de ser necesario, una mayor reducción de peso y puede acomodarse a la tolerancia del paciente. La generación actual de este dispositivo tendría menores efectos adversos asociados y la pérdida total de peso corporal alcanzaría el 16,3%.

El balón Eclipse, de Allurion Technologies-USA, es un dispositivo deglutible, que se llena con fluido –inyectando hasta 550 ml desde el exterior a través de un catéter– y que no requiere de colocación endoscópica. Otra diferencia con balones de similar instalación es que no requiere endoscopia para su retiro, sino que se autodesinfla y es expelido naturalmente a través del tracto gastrointestinal después de unas 16 semanas. Ha demostrado una pérdida total de peso corporal de 10% a los cuatro meses y de 5,9% a los doce meses con mejoría en parámetros inflamatorios, hemoglobina glicosilada, triglicéridos y presión arterial.

Plicación gástrica

- La Plataforma de Triangulación Endomina™, de EndoTools Therapeutics- Bélgica, que realiza aposición transmural de serosa a serosa.
- El Endozip™, de Nitinotes Surgical-Israel, que hace sutura automatizada de espesor total.

En el caso de Endomina™ su uso está aprobado por la Comunidad Europa y con Endozip se conocieron resultados de una pequeña serie de once pacientes durante la DDW de 2019.

La TBWL alcanzada a los doce meses fue de 7%-12% con Endomina y se ha descrito una pérdida de 16% a los seis meses con endozip.

Dispositivos específicos del intestino delgado

Aunque las TEBM más utilizadas son los dispositivos que ocupan espacio gástrico y los que realizan sutura y plicatura, los tratamientos endoscópicos del intestino delgado, también tienen el potencial de mejorar la obesidad y las comorbilidades asociadas, sin embargo, ninguna de estas nuevas terapias cuenta aún con aprobación de la FDA. Dentro de ellas podemos mencionar:

- 1) Revestimiento de *bypass* luminal.
- 2) Remodelamiento de la mucosa duodenal (DMR).
- 3) Sistema de anastomosis sin incisiones.

El revestimiento de *bypass* luminal, provee una barrera en la porción proximal del intestinal delgado, previniendo la interacción con el quimo e interviniendo en la producción de incretina (hormona intestinal). El más conocido y estudiado es el

Endobarrier (GI Dynamics-USA)TM, que es un revestimiento de fluoropolímero que se instala endoscópicamente y con ayuda fluoroscópica, con un anclaje autoexpansible a nivel del bulbo duodenal y se proyecta por 60 cm del yeyuno. Se mantiene entre 3 y 12 meses. Se ha descrito mejoras de la hemoglobina glicosilada en pacientes con DM2 de entre 1-1,5 comparada con control y una pérdida total de peso corporal de 15%-20%. De las complicaciones apreciadas, los abscesos hepáticos tuvieron porcentajes mayores a los esperables. El remodelamiento de la mucosa duodenal consiste en la ablación superficial de la mucosa para condicionar restauración de la sensibilidad a la insulina y proporcionar baja de peso. Revita (Fractyl Laboratories-USA) es el más estudiado y difundido, se describe una reducción de hemoglobina glicosilada de 1,2 a los seis meses, con adecuado impacto sobre el HOMA e insulinoresistencia, pero mínimas pérdidas de peso corporal total, con 52% de efectos adversos reportados en una serie de 37 pacientes descrita por van Baar y colaboradores.

Dispositivos de anastomosis sin incisiones

Aún bajo investigación como potencial TEBM, se trata de sistemas que emplean magnetos sobre segmentos adyacentes de intestino, para crear una división enteral no quirúrgica con funcionalidad anastomótica. Existen tres dispositivos en etapa de estudio, destacando el Incisionless Magnetic Anastomosis System de GI Windows-USA, del cual hay una serie con 10 pacientes que alcanzaron 14% de pérdida total de peso corporal y un 1.9 de reducción de hemoglobina glicosilada.

Referencias

1. Sullivan S, Kumar N, Edmundowicz SA, et al; ASGE Bariatric Endoscopy Task Force. ASGE position statement on endoscopic bariatric therapies in clinical practice. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(5):767-772.
2. Castro M, Guerron A. Bariatric endoscopy: current primary therapies and endoscopic management of complications and other related conditions. *Mini-invasive Surg* 2020; 4:47.
3. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc.* 2020;34(6):2332-2358.
4. McCarty, Thompson CC. The current state of bariatric endoscopy. *Digestive Endoscopy* 2021;33:321-334.
5. Espinet-Coll E, López-Nava-Breviere G, Nebreda-Durán J, et al. Documento Español de Consenso en Endoscopia Bariátrica. Parte I. Consideraciones generales. 2018. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* [Internet].
6. López-Nava G, Asokkumar R, Turró Arau R, Neto MG, Dayyeh BA. Modified primary obesity surgery endoluminal (POSE-2) procedure for the treatment of obesity. *VideoGIE.* 2020;5(3):91-93.

Definición

El término colestasis hace referencia a un conjunto de condiciones en las cuales existe un impedimento al normal flujo de bilis que puede localizarse en cualquier punto del trayecto entre el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno (Figura 1). La colestasis se asocia, característica e independientemente de su causa, a un aumento de las concentraciones séricas de moléculas que son normalmente excretadas en la bilis, tales como los ácidos biliares, la bilirrubina y las enzimas canaliculares del hepatocito [i.e., fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)]. Además, la retención y acumulación de compuestos potencialmente tóxicos en el hepatocito puede generar daño celular, lo que puede asociarse a una elevación de la concentración sérica de las aminotransferasas. Cuando la colestasis es sostenida en el tiempo, se desencadenan los procesos reparativos y se produce la activación de los mecanismos de fibrogénesis hepática que pueden conducir finalmente al establecimiento de una cirrosis hepática.

Etiología

El síndrome colestásico es determinado por múltiples causas incluyendo trastornos funcionales de la secreción biliar e impedimentos mecánicos al normal flujo de la bilis (Figura 1). Desde un punto de vista práctico, las causas de este síndrome pueden ser divididas en obstructivas o no obstructivas según si existe o no un factor que impida el normal flujo de bilis que sea susceptible de ser documentado mediante imágenes convencionales. Dada la elevada frecuencia de patología biliar litiásica en nuestro país, la obstrucción de la vía biliar secundaria a la presencia de cálculos en el conducto biliar común constituye una causa frecuente de colestasis. Otras etiologías relevantes de colestasis obstructivas son las neoplasias de páncreas, de vía biliar y de la ampolla de Vater. Por otra parte, entre las causas de colestasis no obstructivas siempre se debe tener en cuenta los diagnósticos de colangitis biliar primaria (CBP) y de colestasis asociada a medicamentos, que son las causas más frecuentes de colestasis no obstructiva en la mayoría de las series. La colangitis esclerosante primaria (CEP) es la otra enfermedad colestásica prototípica, pero es una causa infrecuente en nuestro medio. Finalmente, otros cuadros colestásicos menos frecuentes se observan en contextos clínicos específicos (embarazo, trasplante hepático, trasplante de médula ósea, hepatitis asociada a alcohol o viral), y la mayoría de las veces no representan problemas diagnósticos.

Enfrentamiento clínico

El síndrome colestásico puede presentarse en forma variable con alteraciones asintomáticas de laboratorio o cuadros clínicos floridos con ictericia y dolor abdo-

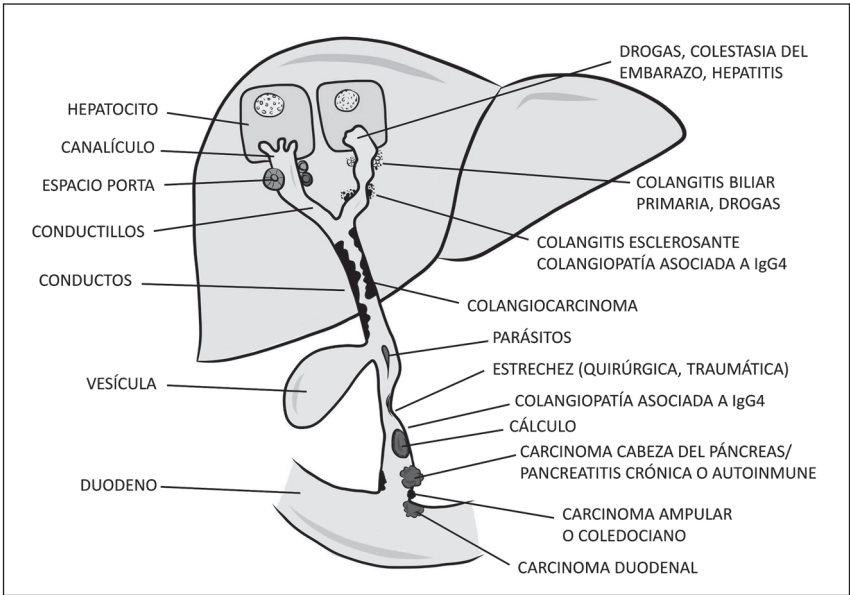


Figura 1. Causas de colestasis. El síndrome colestásico se asocia a un impedimento al normal flujo de bilis que puede localizarse en cualquier punto del trayecto entre el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno. En la figura se muestran las causas más comunes observadas en la práctica clínica incluyendo trastornos hepatocelulares inducidos por drogas, alcohol, hormonas o virus y diversas patologías que determinan fenómenos obstructivos y/o fibróticos a distintos niveles del árbol biliar.

minimal. Desde el punto de vista de la historia clínica se debe investigar la presencia de dolor abdominal, baja de peso, coluria, fiebre y prurito e interrogar acerca de la ingesta de drogas potencialmente hepatotóxicas (una base de datos de gran utilidad para consultar sobre hepatotoxicidad de drogas es Livertox®: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>). También se debe tener presente el creciente empleo de parte de la población general de suplementos dietéticos y herbales, que pueden determinar toxicidad. Finalmente, una vez estudiada la historia clínica personal, el escrutinio de la historia familiar es muy relevante, ya que existen defectos genéticos específicos asociados a un espectro de enfermedades colestásicas, incluyendo colestasis recurrente benignas, la ocurrencia de colestasis durante el embarazo o el desarrollo de litiasis intrahepática.

Los signos físicos de colestasis son más evidentes cuando tiene un curso prolongado (e.g., más de 6 meses). En este sentido, lo más destacable es la presencia de signos de rasquido vinculado al prurito frecuentemente asociado a la colestasis crónica, la existencia de ictericia y un aumento de pigmentación de la piel. Ocasionalmente se puede apreciar la presencia de xantelasmas que es una característica común de la colestasis de curso prolongado.

El contexto clínico es de utilidad para la priorización de las posibilidades diagnósticas. En este sentido y como se mencionó anteriormente, es de importancia tener en cuenta el contexto clínico en que se presenta el cuadro colestásico, ya que su ocurrencia en el curso de un embarazo, durante una infección sistémica o durante una hepatitis viral puede orientar a etiologías específicas. Los exámenes de laboratorio tienen utilidad en la caracterización del síndrome colestásico. El patrón típico es una elevación significativa de las enzimas canaliculares FA y GGT. Esta última, se eleva la mayoría de las veces en forma paralela a la FA confirmando el origen hepático de esta última. El empleo de isoformas de la FA (que se origina también a partir del hueso, intestino y placenta) ha caído en desuso con la disponibilidad de la determinación rutinaria de los niveles de GGT. La elevación de la bilirrubina sérica, de predominio directo, es variable y puede estar ausente. La elevación de aminotransferasas es usualmente poco significativa, aunque puede tener elevaciones considerables en casos de colestasis aguda (e.g., enclavamiento de un cálculo en el colédoco) que típicamente son transitorias, disminuyendo marcadamente dentro de 24 o 48 h. La elevación de FA > 8-10 veces el valor del límite superior del rango de referencia sugiere la presencia de infiltración hepática difusa (asociada a amiloidosis o linfoma) o a lesiones ocupantes de espacio en el parénquima. El empleo de la determinación de niveles de ácidos biliares totales en sangre no es rutinario, aunque es un biomarcador muy sensible de colestasis. La elevación sobre 10 nmol/ml es considerada diagnóstica de colestasis y en escenarios clínicos específicos (e.g., la colestasis intrahepática del embarazo) su elevación sobre 40 nmol/ml es de importancia pronóstica.

Además de los elementos clínicos, que pueden sugerir una u otra etiología, y los exámenes de laboratorio básicos, es esencial determinar si existe o no obstrucción de la vía biliar. En este sentido, la ecotomografía abdominal es de gran utilidad porque posee alta sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de obstrucción biliar, es accesible, de bajo costo y no expone al paciente a radiación. Por ende, dicha exploración debe ser considerada como el examen de imagen inicial en todos los pacientes con colestasis, con el propósito de excluir una obstrucción mecánica de la vía biliar, así como tumores hepáticos y anomalías de la vesícula biliar. Sin embargo, dada su dependencia del operador y otras limitaciones técnicas (como la resolución del ecógrafo), se debe tener en cuenta que el rendimiento de la ecotomografía abdominal no es perfecto y que puede ser necesario investigar la vía biliar a través de un método más acucioso. En este sentido, la colangiopancreatografía por resonancia magnética ha contribuido en forma importante al estudio adecuado y no invasivo de la morfología del árbol biliar. Su uso se recomienda en situaciones en que no se anticipa la necesidad de efectuar procedimientos terapéuticos sobre la vía biliar. De ser necesario un procedimiento terapéutico, la colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) es el examen de elección. Finalmente, si está disponible, el ultrasonido endoscópico o endosonografía es altamente sensible en la detección de cálculos (incluyendo microlitiasis) y otras lesiones que causan obstrucción extrahepática, particularmente a nivel del conducto biliar distal. Este último examen está indicado ante la sospecha de microlitiasis no evidente en estudios no invasivos y en la caracterización de tumores pancreáticos (con eventual toma de muestras para estudio histológico).

La Figura 2 entrega un algoritmo sugerido para enfrentar el síndrome colestásico.

Cuando se sospecha un origen no obstructivo y según el contexto clínico, la utilización de marcadores de autoinmunidad específicos puede orientar el diagnóstico etiológico. En particular, la presencia de anticuerpos antimitocondriales y niveles elevados de IgM sugieren el diagnóstico de una CBP, los cuales pueden ser complementados con anticuerpos ANA específicos anti-sp100 y anti-gp210. Las colestasis observadas en el contexto de enfermedades tales como la hepatitis viral aguda por virus A o B, infecciones sistémicas (pielonefritis aguda, neumonías u otras), enfermedad de injerto *versus* huésped en el paciente con trasplante de médula ósea, etc., rara vez representan un problema diagnóstico y pocas veces tiene tratamiento específico. Del mismo modo, la colestasis durante el embarazo es en general de fácil diagnóstico una vez excluidas causas obstructivas o virales. La colestasis observada en el paciente crítico es una condición que ha recibido particular atención recientemente dado que posee implicancias pronósticas y que a veces representa problemas diagnósticos dada su multicausalidad. Finalmente, es importante mencionar que dos patologías emergentes de colestasis (caracterizadas en las últimas dos décadas gracias a la disponibilidad más amplia de estudio de imágenes de mayor definición) son la colangiopatía asociada a IgG4 y la pancreatitis autoinmune. Estas entidades pueden determinar alteraciones obstructivas a nivel de la vía biliar o el páncreas, y su diagnóstico es relevante dado que remiten con un tratamiento inmunosupresor específico. En casos en que el origen de la colestasis no es claro y se sospecha una enfermedad hepática subyacente, la realización de una biopsia hepática se plantea una vez descartada la obstrucción de la vía biliar. En ocasiones, la biopsia es también de utilidad para obtener información pronóstica. Finalmente, en casos seleccionados puede recurrirse al estudio de causas genéticas de colestasis mediante el estudio de mutaciones de genes específicamente asociados a cuadros infrecuentes tales como las colestasis progresivas familiares, el síndrome de Alagille y otras.

Tratamiento de la colestasis: estado actual y perspectivas

El manejo de la colestasis depende de la causa subyacente. De identificarse una causa obstructiva, el tratamiento específico involucra el empleo de procedimientos endoscópicos terapéuticos, de radiología intervencional o quirúrgicos para asegurar un drenaje biliar adecuado. Además de la terapia específica de algunas enfermedades, el tratamiento de la colestasis requiere con frecuencia el manejo sintomático dirigido a manejar las complicaciones del síndrome. En los párrafos siguientes se expone el tratamiento actual de las complicaciones de la colestasis y de las dos enfermedades colestásicas prototípicas: la CBP y la CEP.

CBP

La CBP es una enfermedad crónica de etiología desconocida que se caracteriza por la ocurrencia de inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos. Ello determina la presencia de alteraciones de laboratorio compatibles con colestasis. Tras años de evolución, la CBP puede progresar a una cirrosis hepática establecida. Las manifestaciones clínicas cardinales son el prurito, la ictericia y la presencia de xantomas y xantelasmas. La CBP suele afectar a mujeres entre los 40 y

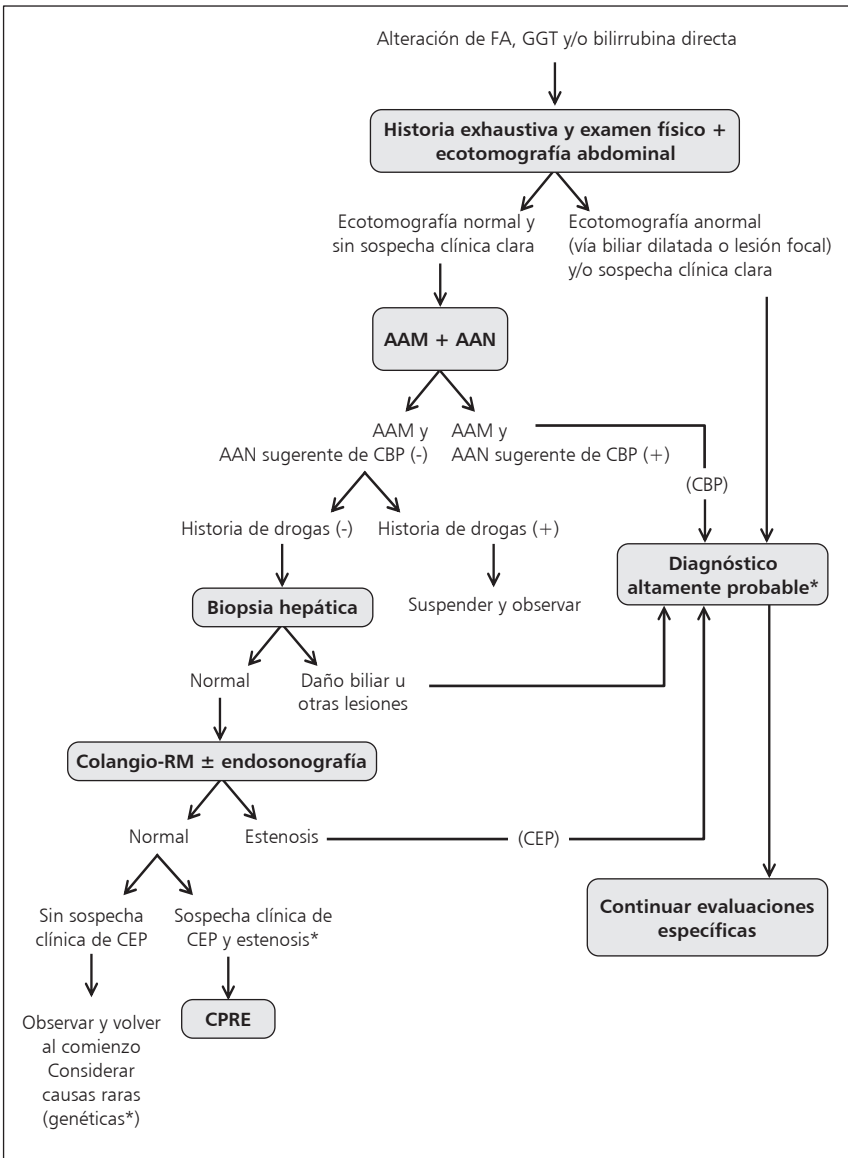


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de aproximación a un paciente adulto con colestasis. Abreviaciones: FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamiltanspeptidasa; AAM: anticuerpos antimitocondriales; AAN: anticuerpos antinucleares; CBP: colangitis biliar primaria; Colangio-RM: colangiopancreatografía por resonancia nuclear; CEP: colangitis esclerosante primaria; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

60 años (relación mujeres/hombres 6:1). No hay evidencias epidemiológicas sólidas que permitan afirmar que la enfermedad sea hereditaria ni que afecte a determinados grupos étnicos o sociales. Histológicamente se distinguen cuatro estadios que incluyen desde la llamada lesión biliar florida hasta la fase final de cirrosis. Su patogenia es desconocida. Sin embargo, la frecuente asociación con enfermedades autoinmunes, la presencia de autoanticuerpos y de numerosas alteraciones de la inmunorregulación, sugieren una 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 ácido ursodesoxicólico (AUDC) puede prevenir la progresión de la enfermedad y hoy es considerado la terapia estándar en la CBP. Su uso se recomienda en todos los pacientes en dosis de 13-15 mg/kg/día. El tratamiento con AUDC ha demostrado ser efectivo en disminuir los niveles de fosfatasa alcalina que es el biomarcador de respuesta más relevante de esta enfermedad y ha demostrado una mayor supervivencia libre de trasplante a largo plazo. Desafortunadamente, solo el 60% de los casos exhiben respuesta bioquímica la que es más frecuente de observar en pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad. Cuando la respuesta es subóptima debe considerarse el empleo de bezafibrato, un agonista del receptor nuclear de proliferación peroxisomal alfa (PPAR-alfa por sus siglas en inglés) como terapia de segunda línea. Este último ha demostrado utilidad en disminuir los niveles de fosfatasa alcalina en un ensayo randomizado y controlado.

El ácido obeticólico es un agonista del receptor X farnesoide (FXR) con propiedades antifibróticas y antiinflamatorias que ha demostrado utilidad como tratamiento de segunda línea en la CBP. Sin embargo, dicho agente tiene efectos adversos significativos entre los que destaca el prurito. Otras drogas como la budesonida podrían ser de utilidad, aunque la evidencia respecto a su eficacia es limitada y controvertida y su empleo se puede considerar en casos seleccionados por parte del especialista. En etapas avanzadas, los pacientes con CBP deben ser considerados como candidatos para un trasplante hepático como terapia definitiva. En casos seleccionados, el prurito intratable puede ser considerado una indicación válida de trasplante hepático.

CEP

La CEP es una enfermedad hepática colestásica crónica que se caracteriza por inflamación y fibrosis del árbol biliar. La fibrosis determina fenómenos obstructivos a nivel intra o extrahepático y puede determinar el desarrollo de cirrosis biliar con las consecuencias respectivas. La CEP es una enfermedad de patogenia desconocida en la que la injuria de los ductos biliares es de tipo inmunológica. Dada la frecuente asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, se ha postulado que el daño del árbol biliar podría obedecer a la existencia de antígenos comunes en el intestino y la vía biliar, o a la ocurrencia de bacteriemias frecuentes en crisis de colitis. No existen terapias demostradamente efectivas para la CEP. El empleo de AUDC en dosis de 13-15 mg/kg y de un manejo endoscópico de las estenosis dominantes de la vía biliar constituyen la base de la terapia actual. El empleo de antibióticos puede ser

de utilidad para prevenir la colangitis recurrente. Dependiendo del grado de función hepática, se debe considerar el trasplante hepático en pacientes seleccionados. En casos seleccionados, la colangitis a repetición es una indicación de alistamiento para trasplante. Los pacientes con CEP deben ser seguidos regularmente ante la posibilidad de desarrollar colangiocarcinoma.

Manejo de las complicaciones de la colestasis

Prurito

Es el síntoma más frecuente de colestasis y puede determinar una marcada perturbación de la calidad de vida del paciente. El manejo sintomático incluye el empleo de resinas de intercambio aniónico como la colestiramina y el coleveselam. En la segunda línea de agentes para manejo del prurito se encuentran la sertralina, la rifampicina, sin embargo, la indicación de esta última debe ser estrictamente monitorizada con laboratorio hepático (a las 3, 6 y 12 semanas tras iniciar su uso), para detectar la ocurrencia de hepatotoxicidad. En observaciones preliminares, el bezafibrato parece ser altamente efectivo en manejar el prurito de la CBP lo que se debe tener en cuenta ya que el AUDC no controla este síntoma. Los casos de prurito intratable se deben referir a centros especializados. En estos casos terapias como el drenaje nasobiliar, el empleo de una forma de diálisis hepática asociada a albúmina (MARS) o de fototerapia puede ser considerado, aunque la evidencia disponible sobre su eficacia es limitada.

Fatiga

Síntoma frecuente (80%) y de difícil manejo. Su etiología se desconoce, pero ha sido asociado a un aumento de tono serotoninérgico en modelos experimentales. No existe un manejo estándar de esta complicación. La evaluación de patologías concomitantes (como diabetes, hipotiroidismo o anemia), medicamentos concurrentes (incluyendo betabloqueadores) y de trastornos del ánimo es relevante al evaluar la fatiga en pacientes con colestasis crónica.

Aterosclerosis

La hiperlipidemia es una complicación frecuente de la colestasis. Pueden observarse niveles muy elevados de colesterol sérico, sin embargo, no es claro que se asocian a mayores complicaciones cardiovasculares. El uso de estatinas en la colestasis es 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 en la CBP. Por lo tanto, todos los pacientes con colestasis crónica deben ser evaluados con densitometría ósea y discutidos con el especialista para un manejo óptimo basado en la administración de suplementos de calcio, vitamina D, bifosfonatos y/o agentes reguladores de los osteoclastos como denosumab.

Deficiencia de vitaminas liposolubles

Los pacientes con colestasis prolongadas deben recibir suplementos de vitaminas

liposolubles (A, D, E y K) a fin de prevenir las manifestaciones clínicas que resultan de la deficiencia de estas.

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 colesfílicos. El empleo de agonistas de receptores nucleares (PXR, CAR, FXR) y de nuevos ursoderivados, como el ácido nor-ursodeoxicólico (norAUDC), que es un potente colerético con efectos colangioprotectores, se avizoran en el futuro. Finalmente, agentes inmunomoduladores tales como ustekinumab (anti-IL-12/IL-23), abatacept (vía CTLA-4) e inhibidores de la vía JAK orales podrían tener alguna utilidad en el manejo de la CBP refractaria a AUDC.

Referencias

1. Jansen PLM: Jaundice and Cholestasis. In: Dooley JS, García-Tsao G, Pinzani M, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Oxford, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2018;231-255.
2. Arab JP, Cabrera D, Arrese M. Bile Acids in Cholestasis and its Treatment. *Ann Hepatol* 2017;16:s53-s57.
3. Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis. *Hepatology* 2017;65:1393-1404.
4. Onofrio FQ, Hirschfield GM. The Pathophysiology of Cholestasis and Its Relevance to Clinical Practice. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;15:110-114.
5. Gómez Aldana AJ, Tapias M, AJ. LM. Colestasis en el adulto: enfoque diagnóstico y terapéutico. Revisión de tema. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* 2020;35:76-86.
6. Cristoferi L, Gerussi A, Invernizzi P. Anti-gp210 and other anti-nuclear pore complex autoantibodies in primary biliary cholangitis: What we know and what we should know. *Liver International* 2021.
7. Lleo A, Leung PSC, Hirschfield GM, Gershwin EM. The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Semin Liver Dis* 2020;40:34-48.
8. Cazzagon N, Floreani A. Primary biliary cholangitis: treatment. *Curr Opin Gastroenterol* 2021;37:99-104.
9. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2020;396:1915-1926.
10. Rabiee A, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021;6:29.
11. Pedersen MR, Mayo MJ. Managing the Symptoms and Complications of Cholestasis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;15:120-124.
12. Cabrera D, Arab JP, Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in Liver Diseases: A Review of Their Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Handb Exp Pharmacol* 2019;256:237-264.

HEPATITIS A / HEPATITIS E

Dres. Raúl Jesús Lazarte C. y Gonzalo Aranedo M.

I. Hepatitis A

Introducción

El virus de la hepatitis A (VHA) fue inicialmente caracterizado en 1973 por Feinstone y colaboradores. Es un virus RNA perteneciente al género *Herpavirus* de la familia *Picornaviridae*, no envuelto, de un tamaño aproximado de 27 nm y de configuración icosaédrica. En base a secuenciación nucleotídica se le describen 7 genotipos, de los cuales sólo 4 (I, II, III y VII) se han identificado en el humano. Es altamente resistente a las condiciones ambientales y es el responsable de una hepatitis infecciosa autolimitada en la mayoría de los casos, con una vía de transmisión principalmente fecal-oral.

Definición / Epidemiología

La hepatitis por VHA es una infección de distribución mundial, con alta prevalencia en países en desarrollo y en regiones de bajos recursos. En Chile se describe con una endemicidad intermedia, al igual que la mayoría de los países de Latinoamérica, norte de África y Europa del este. Los países desarrollados cuentan con bajas tasas de infección, y por ello gran parte de su población adulta presenta una alta susceptibilidad a enfermar a diferencia de regiones más pobres.

En nuestro país la hepatitis A se presenta con ciclos epidémicos, que desde 1990 ocurren cada 3-5 años, con menor intensidad, con alta relación a malas condiciones sanitarias y desastres naturales. En los años 2015-2016 se identificaron altas tasas (8 y 24,4 por 100 mil hbtes.) en la región del Bío Bio, posiblemente en relación con el terremoto de 2010, y el año 2017 se describió un aumento importante de la tasa (3,8 por 100 mil hbtes.) nacional, destacando las regiones de Antofagasta, Valparaíso, Metropolitana, O'Higgins y el Maule. Al estudiar esta población destacó el rango etario entre 15 y 39 años, con una relación hombres/mujeres de 4:1, siendo un factor de riesgo investigado e identificado las prácticas asociadas a la exposición oral-anal en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) sin medidas preventivas adecuadas.

Etiopatogenia / Fisiopatología

La vía de transmisión del VHA es fecal-oral, en personas con contacto estrecho (ciclo corto) o mediante contaminación de alimentos y agua de consumo (ciclo largo). Están descritos brotes de hepatitis A en relación con el consumo de mariscos (capacidad de concentrar el virus), diversas verduras, frutas (berries) y granizados de bebidas. En países en vías de desarrollo los contagios se relacionan principalmente con las condiciones higiénico-sanitarias, apareciendo otros factores de riesgo investigados: los viajes a zonas endémicas, el uso de drogas endovenosas y el contacto sexual oral-anal sin medidas de prevención adecuada, en países desarrollados; siendo este último factor también detectado en Chile (2017).

Una vez el huésped adquiere el virus, éste ingresa, vía circulación enterohepática,

al hígado donde comienza su replicación, produciendo injuria hepática inmunomediada y no citopática directa. Los viriones pueden detectarse en deposiciones y sangre unos 5 días antes del inicio de los síntomas y hasta por 2 semanas luego de la aparición de la ictericia. En niños y pacientes inmunosuprimidos se puede detectar excreción viral hasta por 5 meses posinfección.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico clásico se da fundamentalmente en el adulto (70% sintomáticos), siendo la infección mayoritariamente asintomática y anictérica en los niños (30% sintomáticos sobre los 5 años). En el adulto se describe frecuentemente una fase prodrómica, unos 30 días posexposición (período de incubación), caracterizada por fiebre, malestar general, disconfort abdominal, náuseas, vómitos y anorexia. Posteriormente aparece la ictericia y las alteraciones características del perfil hepático con elevación de transaminasas e hiperbilirrubinemia de predominio directo. Las manifestaciones extrahepáticas son infrecuentes con el VHA y si ellas aparecen son en relación con la infección aguda y remiten con ella. Se describen artralgia, diarrea, falla renal, aplasia de serie roja, linfadenopatías generalizadas y pancreatitis, entre otras.

La mayoría de las hepatitis A tienen un curso autolimitado (8 semanas aproximadamente), con mejoría de síntomas prodrómicos una vez aparecida la ictericia, sin curso crónico y sin mayores complicaciones. El malestar general y anorexia pueden persistir por algunas semanas en pacientes con ictericia ya resuelta. Aproximadamente un 10% de las infecciones tienen un curso bifásico, con reaparición del cuadro clínico y alteración bioquímica a las 3-5 semanas, seguida de nueva recuperación. También se describe una hepatitis colestásica asociada al VHA.

La falla hepática aguda (FHA) secundaria al VHA es muy poco frecuente, describiéndose mayormente en pacientes con hepatopatías crónicas subyacentes. Otros factores asociados a cursos más severos son: mayor edad, malnutrición e inmunosupresión. Se describen letalidades del 0,1% en niños, 0,4% en personas entre 15-39 años y del 1,1% en mayores de 40 años.

Diagnóstico

Se basa en la detección de IgM anti-VHA o el RNA-VHA, éste último rara vez utilizado. La presencia de IgG-VHA indica infección aguda o previa. Se describen falsos negativos con IgM-VHA en infecciones muy recientes y falsos positivos en relación con presencia de factor reumatoide y en otras enfermedades autoinmunes. La protección conferida por el IgG-VHA es duradera, pero se describe limitada en condiciones de inmunosupresión, por ejemplo, en pacientes portadores del VIH.

Tratamiento / Manejo

El tratamiento de la hepatitis A es sintomático. En casos poco frecuentes de FHA se deberá evaluar el trasplante hepático en centros especializados.

Parte esencial del manejo de la hepatitis A es su prevención, la cual se focaliza en medidas de saneamiento e higiene y en el uso de la vacuna contra VHA disponible, de forma universal y posexposición, pudiendo agregarse el uso de inmunoglobulina específica en casos seleccionados.

II. Hepatitis E

Introducción

Las enfermedades transmisibles como la hepatitis viral E han modificado su perfil en forma dinámica. A pesar de haber “bolsones” epidemiológicos, las fronteras no impiden la difusión de esta patología. La hepatitis E transmitida de forma oro-fecal ha cambiado su incidencia y prevalencia, incluso se ha demostrado transmisión parenteral, que puede llevar al desarrollo de hepatitis crónica. M. S Balayan, realizó la primera observación reportada de partículas virales de un virus de hepatitis No-A, No-B transmitida por vía fecal-oral en un campamento militar soviético en Afganistán; determinándose posteriormente que se trataba del virus de hepatitis E (VHE).

Definición / Epidemiología

Es una enfermedad producida por un virus esférico ARN, clasificado en la familia Hepaviridae. Su género es Orthohepevirus y se conocen al menos 4 especies: A-B-C-D.

Dentro de grupo A, se conocen 8 genotipos (GT). El GT 1 corresponde a aislados humanos de Asia y Norteamérica. GT 2 de México y países de África. Los GT 3 y 4 incluyen cepas aisladas de humanos y de cerdo, y otras especies animales de países industrializados y de países en desarrollo. Los GT 5-8 han sido identificados inicialmente en animales.

Comparado con el VHA, el VHE es menos resistente a condiciones ambientales y temperatura.

La OMS estima que un tercio de la población mundial está infectada con el VHE. Es la causa más común de hepatitis viral aguda a nivel mundial. Anualmente hay 20 millones de casos, 3 millones asintomáticos y aproximadamente 60.000 fatalidades. Generalmente es autolimitada.

A nivel global, constituye un importante problema de salud pública, presentándose como formas epidémicas y esporádicas, incluyendo países industrializados. Puede convertirse en crónica en individuos inmunocomprometidos: trasplantados, con quimioterapia, infección por VIH u otro tipo de inmunodeficiencia.

Existen principalmente dos patrones epidemiológicos:

Los GT 1 y 2: Sólo infectan humanos, con diseminación oral-fecal fundamentalmente por agua contaminada, dando lugar a grandes brotes breves y autolimitados; nunca crónicos, con alta mortalidad en mujeres embarazadas (25%).

Los GT 3 y 4: Endémicos en especies animales (cerdos y jabalíes), provocan infecciones zoonóticas en humanos. Son característicos de países desarrollados. En China GT 4 es el más común; por otro lado, en el Sur de Francia y Sudamérica solo se describe GT 3.

El VHE está presente en todos los continentes. Los primeros estudios en el sur de Chile detectaron 7% de prevalencia (1994) en donantes de sangre. Posteriormente, se documentó un caso de hepatitis fulminante en una paciente embarazada (1996), y se confirmó presencia de casos agudos (2005). Asimismo, se encontraron muestras positivas en cerdos (2007). En el año 2015 se volvieron a estudiar muestras históricas con un nuevo *kit*, con lo que aumentó la positividad 4,5 veces, considerándose que

hay una subprevalencia. En 2018 se encontró seroprevalencia de 30,1% en donantes de sangre en región Metropolitana (Figura 1).

Actualmente están en evaluación vacunas específicas contra el VHE, que conferirían protección contra la infección por períodos de hasta por 4 años.

Etiopatogenia / Fisiopatología

El VHE es un virus ARN esférico de 32 a 34 nanómetros y 7,2 kb de longitud clasificado en la familia Hepaviridae. Posee 3 marcos de lectura abiertos (Open Reading Frame) ORF que codifican diferentes proteínas: ORF1 codifica poliproteínas no estructurales; ORF2 codifica proteínas estructurales, un extremo 3' contiene un epítipo inmunogénico principal y ORF3 codifica fosfoproteínas asociadas al citoesqueleto.

La transmisión puede ser por agua contaminada, consumo de productos de origen animal contaminados o iatrogénica.

En el sur de Asia las epidemias ocurren en épocas de inundaciones. También hay evidencias de transmisión de persona a persona comparable con VHA, especialmente en condiciones de hacinamiento (países en vías de desarrollo). En cambio, en países desarrollados, la transmisión viral de la denominada “hepatitis autóctona” (individuos residentes que no han viajado a regiones epidémicas para hepatitis E), se relaciona con el consumo de derivados de carne de cerdo, mariscos bivalvos y vegetales crudos. En estos países se ha estimado que el VHE podría transmitirse también por rutas alternativas como transfusiones, por lo cual se están implementando tamizaje VHE-ARN en bancos de sangre y donantes.

En cuanto a su fisiopatología, VHE es un virus no citopático. La infección por VHE está determinada por la fuerza de la respuesta inmune del huésped. Su patogenia consiste en tres etapas: a) el período de incubación; b) hepatitis E aguda (con varios fenotipos clínicos que varían de enfermedad asintomática a insuficiencia hepática aguda y c) fase de convalecencia, caracterizada por una recuperación gradual. La infección crónica persistente puede ocurrir en individuos que están inmunodeprimi-

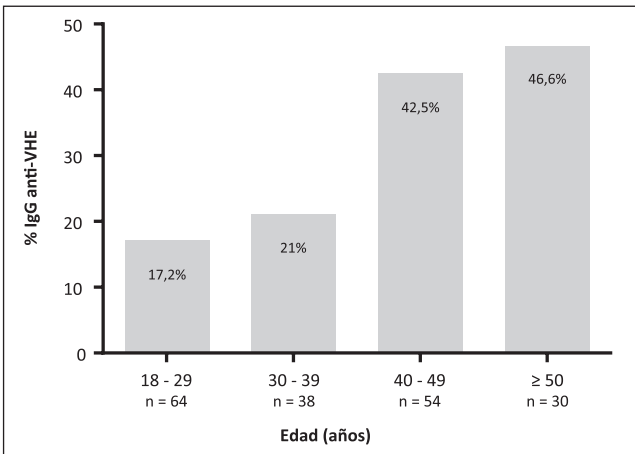


Figura 1. Prevalencia de IgG anti-VHE por grupo de edad en donantes de sangre en Hospital Clínico Universidad de Chile.

dos. VEH se multiplica en el hígado y llega al tracto digestivo a través de la bilis. La replicación viral en el hígado es detectable alrededor de los 7 días después de la transmisión del virus, se desconoce el porcentaje de hepatocitos infectados. La replicación también puede ocurrir en otros tejidos como el tracto gastrointestinal, riñón, sistema nervioso central y placenta.

Manifestaciones clínicas / Diagnóstico

Todo paciente con síntomas consistentes con hepatitis aguda debería ser evaluado para descartar hepatitis E. La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomienda examen de VHE en todos los pacientes inmunosuprimidos con elevación de transaminasas inexplicada.

Las presentaciones es similar a hepatitis por virus A, afectando principalmente a individuos de edad media, pero con un período de incubación más prolongado de 6 semanas, habiéndose descrito formas fulminantes en embarazadas. Recientemente se ha conocido que puede evolucionar a hepatitis crónica. Es importante investigar viajes a zonas epidémicas para hepatitis E y consumo de carnes no procesadas.

Los criterios diagnósticos para infección aguda por VHE, incluyen realizar EIA (Enzyme Immune Assay) para IgG y IgM como, además, RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polimerase Chain Reaction) para detectar RNA viral.

En los inmunocompetentes una IgM positiva asociada a enzimas hepáticas elevadas hacen diagnóstico de hepatitis aguda E.

En los inmunocomprometidos se necesita serología VHE-ARN asociado a enzimas hepáticas elevadas, aunque podrían usarse otros exámenes serológicos.

Posterior a la infección aguda, se produce seroconversión a Anti-HEV IgG positivo. La detección de anti-HEV IgG positivo por lo tanto puede asociarse tanto a infección aguda resuelta como a infección o contacto antiguo, siendo un marcador utilizado para estudios epidemiológicos.

Frente a la sospecha clínica, se debe realizar primero diagnóstico diferencial de hepatitis aguda, descartando otros virus hepatótrofos y posteriormente virus no hepatótrofos como virus Epstein Barr (VEB) y menos frecuente a citomegalovirus (CMV). En estos últimos casos los síntomas se presentan especialmente en adultos jóvenes con decaimiento, odinofagia y adenopatías cervicales. El laboratorio puede detectar moderadas elevaciones de las transaminasas y el diagnóstico se comprueba con test específicos IgM para EBV y CMV. Otros diagnósticos para considerar son hepatotoxicidad por fármacos o drogas (Drug Induced Liver Injury: DILI), uso de hierbas (Herb Induced Liver Injury: HILI) y consumo de alcohol. En estos casos se presentan síntomas compatibles con hepatitis agudas tales como decaimiento, ictericia, coluria y alteración de pruebas de función hepática con elevación de transaminasas (*ver capítulos correspondientes*).

Las manifestaciones extrahepáticas son variadas. Las más frecuentes e importantes son las manifestaciones neurológicas (síndrome de Guillian Barré, mononeuritis, meningoencefalitis, etc.); renales (glomerulonefritis, nefropatía); hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica, crioglobulinemia, etc.) y otras (pancreatitis aguda, artritis, etc.). En estos casos pueden realizarse exámenes complementarios dirigidos a pesquisa de dichas patologías.

Manejo / Tratamiento

Hepatitis aguda

En pacientes inmunocompetentes con cuadro agudo se requieren sólo medidas generales (similar a hepatitis A). No suele requerir terapia antiviral. En casi todos los casos, la infección por VHE se elimina espontáneamente. Sin embargo, algunos pacientes pueden progresar a insuficiencia hepática. En hepatitis aguda grave podría utilizarse ribavirina; cuyo uso precoz puede acortar el curso de la enfermedad y reducir la morbilidad. Siempre debe evaluarse parámetros de diagnóstico de falla hepática aguda. Se ha utilizado corticoides en casos individuales con mejoría de perfil hepático, sin embargo la evidencia es insuficiente.

Hepatitis crónica

En pacientes inmunosuprimidos se debe evaluar desarrollo de hepatitis crónica y cirrosis. Se recomienda disminuir inmunosupresión ante el diagnóstico de infección crónica por VHE en recipientes de trasplante de órgano sólido, si es posible. En pacientes con replicación persistente de ARN-VHE, EASL recomienda monoterapia con ribavirina con una duración de 12 semanas. Al final de ese período se evalúa ARN-VHE en suero y heces, si en ambos es indetectable; se sugiere detener ribavirina. Si persiste detectable puede recibir ribavirina adicional por tres meses, pudiéndose prolongar su uso hasta 6 meses.

En pacientes trasplantados hepáticos que no muestran respuesta a ribavirina puede considerarse tratamiento con interferon alfa pegilado. Se resume diagnóstico y manejo en algoritmo en Figura 2.

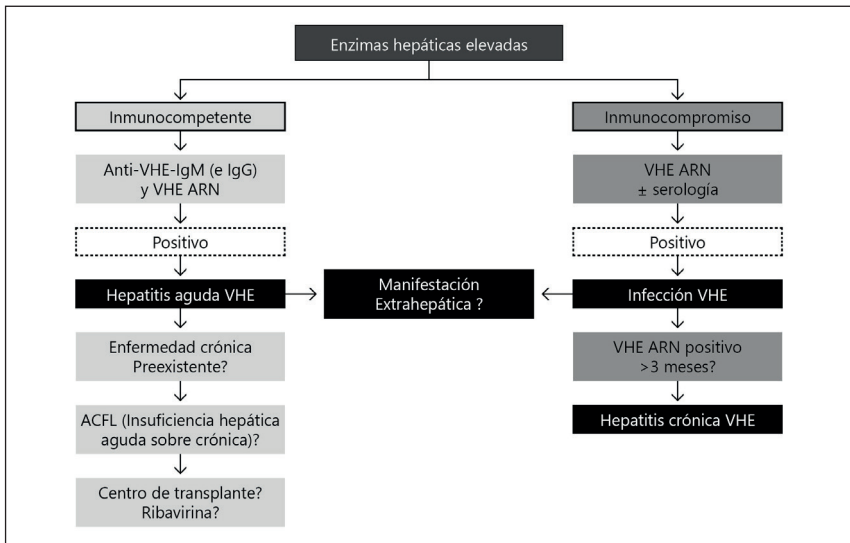


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de hepatitis E.

Referencias

1. Abutaleb A, Kottlil S. Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations and Prevention. *Gastroenterol Clin N Am* 2020;49:191-199.
2. Tavošchi L, Severi E, Carrillo Santistevé P, Lopalco P. Hepatitis A in the EU/EEA: The case for scaling up prevention. *Vaccine* 2018;36:2501-2503.
3. Rivas V, Barrera A, Pino K, et al. Hepatitis A outbreak since November 2016 affecting men who have sex with men (MSM) in Chile connected to the current outbreak in MSM in Europe, situation up to October 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(9):pii=18-00060. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00060>.
4. Thuener J. Hepatitis A and B Infections. *Prim Care Clin Office Pract* 2017;44:621-629.
5. Villena R, Wilhelm J, Calvo X, et al. Opinión del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología en relación a los brotes de hepatitis A en Chile. *Rev Chilena de Infectol* 2017;4:371-373.
6. Ibarra H, Riedemann S, Siegel F, et al. Hepatitis E virus in Chile. *Lancet* 1994;344:1501.
7. Covarrubias N, Naveas P, Miranda J, et al. Seroprevalencia de virus hepatitis E en donantes de sangre en un hospital universitario en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2018;35(4):455-457.
8. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2018;68:1256-1271.
9. Kamar N, Izopet J, Pavio N, et al. PRIMER: Hepatitis E virus infection. *Nature Reviews/ Disease Primers* 2017;3:1-16.

VIRUS B DE LA HEPATITIS

Dras. Andrea Jiménez H. y Leyla Nazal O.

Hepatitis B

El virus responsable de la hepatitis B (VHB) es un virus ADN de la familia de los hepadnavirus de 42 nm, capaz de resistir altas temperaturas y humedad. La infección por VHB afecta a 2 mil millones de personas a nivel mundial, principalmente en países en desarrollo. Entre 5% a 10% de los pacientes evolucionará a formas crónicas de la enfermedad, con riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se estima que la hepatitis por VHB es responsable de un millón de muertes al año por cirrosis o cáncer hepático.

Epidemiología

La prevalencia de hepatitis B crónica varía según regiones geográficas desde 1% a 20%. Chile se considera un país con baja endemicidad de acuerdo con los datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010, que reporta una seroprevalencia de 0,15% de la población, estableciéndose un riesgo de infección durante la vida < a 20%. Se describen 10 genotipos (A-J) cuya importancia radica en los diferentes patrones geográficos predominantes, pero su utilidad en la práctica clínica habitual es limitada. En Sudamérica y Chile predomina el genotipo F.

Patogenia de la infección por VHB y forma de contagio (etiopatogenia)

El VHB es un virus ADN de la familia *Hepadnaviridae*, de 42 nm de diámetro, compuesto por un ADN que es parcialmente de doble cadena, encapsulado por una nucleocápside y con una cobertura lipídica con incrustaciones proteicas, entre éstas la proteína viral de superficie (HBsAg). Tras la infección del hepatocito, el ADN viral ingresa al núcleo, donde la ADN polimerasa del huésped intenta reparar el ADN viral (doble cadena parcial), convirtiéndolo en ADN cerrado circular (ADNccc), el cual se incorpora al genoma del huésped e inicia la replicación. El VHB no es un virus citopático, su capacidad de daño está condicionado a la respuesta inmune a través de la inmunidad celular y a la liberación de factores solubles de células T, como el TNF alfa y el interferón gamma. El riesgo de cronicidad depende de una respuesta inmunológica atenuada frente a los antígenos virales.

El VHB se transmite por contacto estrecho con fluidos corporales, tanto por vía parenteral, percutánea, sexual y vertical, siendo las vías parenteral y percutánea las más frecuentes en nuestro país. En zonas de elevada endemicidad la transmisión perinatal es la forma más frecuente de hepatitis crónica.

Clínica

La hepatitis B tiene un período de incubación de 1 a 6 meses. El 30% de los pacientes presentará una hepatitis icterica similar a otras hepatitis agudas, un 70% será asintomático con síntomas leves similares a un cuadro gripal y un 0,1% a 0,5% evolucionará a hepatitis fulminante, de elevada mortalidad, siendo algo más frecuente en mayores de 60 años. El 95% de los adultos que contraen hepatitis B se recuperan por completo con eliminación espontánea del virus dentro de 6 meses. Solo el 5% desarrollarán la forma crónica de hepatitis con viremia persistente. Cuanto más temprano ocurra la infección mayor será el riesgo de evolucionar hacia la cronicidad, siendo de hasta un 50% en menores de 5 años y de 90% en recién nacidos de madres portadoras del virus. También se observa mayor riesgo de cronicidad en pacientes inmunosuprimidos. Un 10% a 20% de los pacientes presentará manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad, siendo las más frecuentes la poliarteritis nodosa y la nefropatía membranosa.

Diagnóstico serológico

1. Molecular

Detección de ADN circulante en suero o plasma que se asocia a infección activa e infectividad. Permite medir la replicación viral y monitorizar el tratamiento.

2. Marcadores virológicos

Se miden mediante técnicas de ELISA. Los marcadores utilizados son:

1. Antígeno de superficie del VHB (HBsAg).
2. Anticuerpo contra el antígeno core del VHB (anti-HBcore IgM e IgG).
3. Antígeno "e" del VHB (HBeAg).
4. Anticuerpo contra el antígeno e (anti-HBeAg).
5. Anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-HBsAg).

En la infección aguda se detectan HBsAg y anticore IgM, de aparición precoz y detectables hasta por 6 meses. El HBeAg es marcador de alta replicación viral y se negativiza precozmente en infección aguda, seroconvirtiendo a anti-HBeAg. La detección de anticuerpo anti-HBsAg orienta a recuperación de la infección o vacunación (Tabla 1).

La infección crónica se define por la persistencia de HBsAg por más de 6 meses, teniendo 5 fases distintas:

Fase 1: Infección crónica HBeAg positiva (fase de inmunotolerancia)

En esta fase se encuentra presente el HBeAg, altos niveles de ADN viral y transaminasas (TA) normales, sin evidencia de enfermedad hepática. Esta fase es más frecuente cuando la infección se adquiere en la infancia. Se puede extender por varios años siendo una fase de alta infectividad. A nivel histológico hay mínima o nula necroinflamación o cirrosis.

Fase 2: Hepatitis B crónica HBeAg positiva (de clearance viral o inmunoactiva)

En esta fase sigue presente el HBeAg, los niveles de ADN son fluctuantes y las TA se encuentran elevadas. Histológicamente hay actividad inflamatoria moderada o severa por citotoxicidad de linfocitos T contra el antígeno core HBcAg y/o HBeAg. Esta fase dura semanas o años. Se presenta posterior a la fase 1 en niños que llegan a la vida adulta o en adultos que se infectan. Los pacientes pueden presentar descompensación hepática como consecuencia de la vigorosa respuesta inmune. En esta fase puede producirse la seroconversión del HBeAg positivo a anticuerpos anti-HBe positivo y eliminación del HBeAg. La incidencia anual de seroconversión espontánea del paciente HBeAg positivo es de 2%-15% dependiendo de factores como la edad, nivel de ALT y genotipo VHB. Otros pacientes progresan a fase de hepatitis B crónica HBeAg negativo por muchos años.

Fase 3: Hepatitis crónica HBeAg negativo (portador inactivo)

Esta es una fase de latencia, en la cual ha desaparecido el HBeAg y aparecen anticuerpos anti-HBeAg. Hay niveles bajos o indetectables de ADN viral (< 2.000 UI/mL) y las TA se encuentran normales, con mínima enfermedad hepática en la biopsia, pero pudiendo haber cirrosis o fibrosis. En esta fase el riesgo de progresión a cirrosis o hepatocarcinoma (HCC) es bajo, pudiendo progresar a hepatitis crónica. Algunos pacientes pueden tener ADN mayor a 2.000 UI/mL, pero menor a 20.000 UI/mL con TA normales. En esta fase 1% a 3% de los pacientes eliminan HBsAg espontáneamente.

Tabla 1. Interpretación hallazgos serológicos

HBsAg	HBeAg	Anticore total	Anticore IgM	anti-Hbs	anti-Hbe	ADN	TA	Histología	Interpretación
+/-	+	+	+	-	-	+++	+++		Hepatitis aguda
+	+	+	+/-	-	-	+++	+/++	H. crónica	Hepatitis crónica
+	-	+	+/-	-	+/-	++	+/++	H. crónica	Hepatitis crónica
+	+	+	-	-	-	++	-	Normal/ cambios mínimos	Tolerancia inmune Hepatitis crónica HBeAg(+)
+	-	+	-	-	+	+/-	-	Normal/ lesiones residuales	Portador inactivo Hepatitis crónica HbeAg(-)
-	-	+	-	+	+	-	-		Remisión
-	-	-	-	+	-	-	-		Vacunación

Fase 4: Hepatitis crónica B HBeAg negativo (fase de reactivación)

Se caracteriza por incremento de niveles de ADN y TA, en ausencia de HBeAg con aparición de anti-HBe, asociado a necro inflamación y fibrosis en biopsia. Algunos de estos pacientes presentan mutaciones de regiones promotoras de *core* o *precore* que abolen la expresión de HBeAg. En esta fase es poco habitual la remisión espontánea.

Fase 5: Fase HBsAg negativo o resolución de la enfermedad

Caracterizada por HBsAg negativo y anti-HBc positivo, con o sin niveles detectables de anticuerpos antiantígeno de superficie (anti-HBs). Esta fase puede corresponder a infección oculta, donde la ausencia de HBsAg podría deberse a baja sensibilidad del método de *screening*. Las TA son normales y el ADN habitualmente indetectable. La pérdida de HBsAg disminuye el riesgo de progresión a cirrosis y aumenta la sobrevida. Si el paciente había desarrollado cirrosis debe continuar la pesquisa de HCC cada 6 meses. En este grupo puede producirse una reactivación frente a inmunosupresiones severas por incorporación del ADN al hepatocito.

Debido a que muchos pacientes son asintomáticos, se recomienda realizar *screening* para VHB solicitando HBsAg. En caso de ser (+) solicitar anti-HBsAg y anti-HBc, para distinguir infección de inmunidad. Las indicaciones de *screening* se exponen en la Tabla 2.

Evaluación

La anamnesis y examen físico permiten pesquisar factores de riesgo y estigmas de daño crónico. En exámenes de laboratorio se deben incluir perfil hepático, coagulación y marcadores de replicación viral. Se sugiere estudio de otras enfermedades

Tabla 2. Recomendación de screening VHB

Mujeres embarazadas
Niños nacidos de madres HBsAg (+)
Hombres que tienen sexo con hombre
Usuarios de drogas EV
Paciente con VIH (+)
Familiares o contactos sexuales de personas con VHB
Personas nacidas en regiones con mayor o igual a 2% prevalencia de hepatitis B crónica (Ej.: África, Asia)
Donantes de sangre, plasma, órganos, tejidos o semen
Pacientes en hemodiálisis
Pacientes que iniciaran terapia inmunosupresora, incluyendo quimioterapia, trasplante o inmunosupresión por enfermedades reumatológicas o gastroenterológicas
Personas con elevación persistente de AST o ALT de causa desconocida

de transmisión sexual como VIH, hepatitis por VHC y RPR o VDRL para sífilis. La biopsia hepática permitiría definir extensión de daño hepatocelular, pero hoy en día está siendo reemplazada por métodos no invasivos, tales como la elastografía (*Fibroscan*®), que mide la elasticidad en el tejido hepático y la imagen por fuerza de radiación acústica (ARFI®). Ambos métodos han mostrado correlacionar con grado de fibrosis, si bien tienen como limitación poco poder de discriminación en estadios intermedios de fibrosis (METAVIR F2-3), y la sobreestimación del grado de fibrosis en hígados esteatótico o inflamados.

Bases del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es disminuir morbilidad e incrementar supervivencia, logrando reducir la inflamación y prevenir la progresión a fibrosis y HCC. Otros objetivos son prevenir la transmisión madre-hijo, evitar reactivación de hepatitis B y manejo de manifestaciones extrahepáticas. En términos generales el objetivo en pacientes HBeAg (+) es lograr: a) La negativización del HBeAg y seroconversión a anti-HBe (respuesta serológica); b) La normalización de las aminotransferasas (respuesta bioquímica) y c) mantener una carga viral ADN-VHB indetectable o muy baja (respuesta virológica).

El objetivo serológico óptimo es la desaparición de HBsAg y seroconversión a anticuerpos anti-HBs. Es difícil lograr una cura virológica debido a que el VHB se incorpora al núcleo de los hepatocitos infectados (ADNccc), sin embargo, si se logra la “cura funcional”, es decir la negativización sostenida del HBsAg, se disminuye el riesgo de progresión a cirrosis y HCC.

Indicaciones de tratamiento

Los criterios para definir el tratamiento son el estado del HBeAg, los niveles de TA, el nivel de ADN viral y el daño histológico.

Las indicaciones convencionales de tratamiento según las Guías EASL 2017 son:

- Paciente con hepatitis crónica HBeAg (+/-) con carga viral > 2.000 IU/mL, TA elevadas y evidencia de necroinflamación en la biopsia.
- Pacientes cirróticos con ADN detectable independiente del valor de la carga viral.
- Pacientes con carga viral >20.000 IU/ml y TA > 2 veces valor normal (VVN) independiente de los hallazgos histológicos.

Otras indicaciones de tratamiento:

- Los pacientes con hepatitis aguda grave (marcada hiperbilirrubinemia por más de 4 semanas o coagulopatía con INR > 1,5) y hepatitis fulminante, deben ser tratados con análogos de nucleótidos y considerados para trasplante hepático.
- Pacientes con HBsAg (+) previo al inicio de inmunosupresión o quimioterapia, deben ser tratados con TFD (tenofovir difumarato), TAF (tenofovir alafenamida) o ETV (entecavir) manteniendo el tratamiento hasta 12 meses después de suspender

el inmunosupresor (18 meses en caso de rituximab) y posteriormente seguidos cada 3 a 6 meses con TA y ADN VHB. Si el paciente es HBsAg (-) con anti-HBc (+) se debe tratar si el ADN VHB es detectable. Si el ADN es indetectable, se recomienda seguimiento con ADN VHB y TA cada 1 a 3 meses, para tratar en caso de reactivación.

Otras indicaciones potenciales de tratamiento son:

- Paciente mayor de 30 años con hepatitis crónica HBeAg positivo con carga viral elevada > 20.000 UI/mL, transaminasas persistentemente normales, independiente de hallazgos histológicos.
- Pacientes con historia familiar de HCC o cirrosis.
- Manifestaciones extrahepáticas.

Los métodos no invasivos validados permiten definir otras potenciales indicaciones de tratamiento, tales como pacientes con hepatitis crónica y TA normales con elastografía con valor > 9 kPa, o con TA elevadas menos de 5 VVN y elastografía con valor > 12 kPa.

Estrategias de tratamiento

Se debe lograr la supresión viral con fármacos de actividad potente y alta barrera genética a la resistencia para lograr la cura funcional o parcial. Habitualmente se mantiene por períodos indefinidos dado que no se logra supresión viral. Existen 2 alternativas de tratamiento: Interferón (PEG-interferón) con efecto antiviral directo (inhibición de la síntesis de ADN viral y activación de enzimas antivirales) e indirecto (inmunomoduladores) y los análogos de nucleósidos (lamivudina, telbivudina y entecavir (ETV)) y nucleótidos (tenofovir difumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF) y adefovir) (Tabla 3).

Tabla 2. Fármacos disponibles

Droga	Tipo droga	Dosis
Interferón alfa 2 a	Inmunomodulador	10 mill UI 3v/sem o 5 mill UI sem sc x 16 a 24 sem
Peginterferón alfa 2 a	Inmunomodulador	180 ug/sem sc x 48 sem
Peginterferón alfa 2 b	Inmunomodulador	1-1,5 mg/kg/sem sc x 48 sem
Lamivudina	Análogo nucleósido	100 mg/día vo
Adefovir dipivoxil	Análogo nucleótido	10 mg/día vo
Entecavir	Análogo nucleósido	0,5 mg/día vo (1 mg/d en resistencia a lamivudina)
Telbivudina	Análogo nucleósido	600 mg/día vo
Tenofovir difumarato	Análogo nucleósido	300 mg/día vo
Tenofovir alafenamida	Análogo nucleótido	25 mg/día vo

Para la elección de antiviral se debe considerar potencia, perfil de resistencia y costos. Las ventajas del interferón es que se administra por tiempo definido (48 semanas) y presenta mayor tasa de seroconversión HBeAg y aclaramiento de HBsAg a los 12 meses de tratamiento con ausencia de resistencia. Sin embargo, tiene importantes efectos adversos, por lo que se recomienda principalmente en pacientes jóvenes, sin comorbilidades, con coinfección con VHC y baja carga viral. La desventaja es que se administra en forma subcutánea y presenta efectos adversos. Los análogos de nucleótidos se prefieren porque se administran por vía oral con buena tolerancia y tienen potente efecto antiviral. Su principal desventaja es la necesidad de tratamiento prolongado y la generación de cepas resistentes, en especial con lamivudina (65% a 70% de resistencia a 5 años). Los efectos adversos generalmente son escasos, pero se ha reportado acidosis láctica en pacientes con marcada insuficiencia hepática con uso de ETV y nefrotoxicidad con TDF.

Actualmente se consideran fármacos de primera línea: Peginterferón, entecavir y tenofovir. Entecavir y tenofovir tienen menor riesgo de resistencia comparados con los otros nucleótidos disponibles. Ambos son la única opción en subgrupos de pacientes como los cirróticos descompensados, trasplantados hepáticos, con hepatitis B aguda, exacerbación severa o con manifestaciones extrahepáticas. El tenofovir a su vez es un potente antiviral en coinfectados con VIH. No hay diferencia entre los distintos genotipos con respecto a respuesta terapéutica. Se prefieren ETV o TAF *versus* TDF en pacientes mayores de 60 años, con uso crónico de esteroide, osteoporosis y falla renal (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), fósforo < 2,5 mg/dL o hemodiálisis.

Seguimiento

Pacientes en Fase 1 o 2 (portadores inactivos) se deben monitorizar cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 a 12 meses, aumentando la frecuencia de seguimiento en caso de elevación de ALT. Debe tenerse en consideración edad del paciente, fluctuación de TA, historia familiar de cirrosis o HCC, histología y comorbilidades. Considerar tratamiento en pacientes con histología o método no invasivo sugerente de fibrosis avanzada o cirrosis.

Los pacientes tratados con Peginterferón deben seguirse con hemograma, perfil renal y hepático, TP a la 1.^a, 2 y 4 semana de inicio de tratamiento, posteriormente en forma mensual y con TSH y carga viral cada 3 meses. Los pacientes en tratamiento con análogos de nucleótidos deben monitorizarse con función hepática y renal, TP, TSH y carga viral el primer mes y posteriormente cada 3 meses. La cuantificación de HBsAg es útil para monitorizar respuesta a tratamiento y predecir evolución. La ausencia de declinación a las 12 semanas en pacientes tratados con Peginterferón predice no respuesta y debe suspenderse la terapia. Niveles bajos de HBsAg < a 100 UI/mL durante 6 meses con análogos de nucleótidos se pueden considerar marcador de respuesta sostenida en tratamiento. Se debe realizar tamizaje para HCC cada 6 meses en pacientes con cirrosis y una vez al año en pacientes sin cirrosis, pero con factores de riesgo, como antecedentes familiares de HCC.

Prevención

La forma más eficaz de prevenir la infección por hepatitis B es la vacunación, cuya efectividad es de 95% en pacientes inmunocompetentes. La vacunación disminuye la incidencia de hepatitis aguda, prevalencia de portadores de HBsAg y la incidencia de HCC. Se recomienda vacunación a todos los recién nacidos de madres portadoras de HBsAg (administración de Ig), además contacto familiar de portadores crónicos o agudos, personal de salud y grupos de riesgo.

Referencias

1. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, et al. Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Gastroenterología y Hepatología* 2020;43(9):559-587.
2. Ministerio de Salud, Chile. Guía clínica: manejo y tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis B. 2013. http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/10/GUIACLINICA-HEPATITIS-B_web.pdf.
3. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int* 2014;34(Suppl 1):91-96.
4. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification useful for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int* 2014;34(Suppl 1):97-107.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-398.
6. Terrault N, Lok AS, McMahon B, Chang K, et al. Update on Prevention, Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018; 67:1560-1599.
7. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 7;4:18035. doi: 10.1038/nrdp.2018.35. PMID: 29877316.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *MMWR* 2008; 5. Page last reviewed: May 15, 2019. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/HBV-RoutineTesting-Followup.htm>.
9. Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: screening, Prevention, Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;99(5):314-323.
10. Raimond G, Locarini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2019;71:397-408.

HEPATITIS C

Dr. Alejandro Soza R.

Introducción

A principios de los años 70 se describió que un gran número de casos de hepatitis postransfusionales no eran explicadas ni por el virus de la hepatitis A ni B. Este presunto virus, llamado no-A no-B, fue finalmente identificado a fines de los 80. Este descubrimiento llevó al desarrollo de métodos diagnósticos que prácticamente eliminaron la hepatitis postransfusional durante la década de los 90. En forma paralela, se aprueba el uso de interferón como tratamiento de la infección, a lo que se suma la ribavirina en 1998. El año 2000 se aprueba el uso del interferón pegilado, que mejora la farmacocinética del interferón y permite su uso a través de inyecciones una vez por semana en lugar de 3 veces por semana. El desarrollo del replicón en 1999 permitió estudiar en detalle el ciclo replicativo del virus, abriendo la puerta para el desarrollo ulterior de te0terapias con acción directa contra blancos virales, produciendo la revolución de la terapia de esta infección, lográndose desde 2014 el tratamiento y curación viral con altísima efectividad (95%), con terapias simples y bien toleradas. Los avances en la caracterización clínica, molecular y en la terapia de esta infección llevaron a que el año 2020 los doctores Harvey Alter, Michael Houghton y Charles Rice recibieran el premio Nobel de Medicina.

Epidemiología

Se estima que en el mundo hay aproximadamente 170 millones de individuos infectados con el virus de la hepatitis C (HCV), lo que representa un 2,8% de la población mundial. Existen importantes variaciones regionales, con países con prevalencias tan altas como 15% en Egipto. En Chile, la prevalencia poblacional está entre 0,03% y 1,1%, estimándose que podrían existir alrededor de 50.000 personas infectadas, de las cuales el 90% no está diagnosticado.

La principal vía de transmisión del HCV es la sangre. La transfusión de productos sanguíneos antes del tamizaje en los bancos de sangre fue una de las principales vías de transmisión. En Chile, es obligatorio chequear serología de este virus desde el 1 de enero de 1996 en donantes de sangre, por lo que cualquier persona que haya recibido sangre o derivados antes de esta fecha está en riesgo de estar infectado. Otras formas de transmisión sanguínea incluyen la transmisión en centros de diálisis, las inyecciones realizadas antes de la implementación habitual de las precauciones universales (reutilización de agujas), trasplante de órganos, accidentes cortopunzantes en personal sanitario, tatuajes y piercing. Sin embargo, una de las vías más frecuentes de transmisión, particularmente en países y regiones como Norteamérica y Europa, es el uso de drogas intravenosas a través de la contaminación de jeringas y otros implementos. Afortunadamente esta vía de transmisión no es frecuente en nuestro país. Es relevante mencionar que en nuestro país un 40% de los pacientes no admite

ninguno de los factores de riesgo habituales. En estos pacientes la vía más probable de transmisión es el uso de inyecciones no seguras en el pasado. Si bien la transmisión sexual se considera excepcional, en los últimos años se ha hecho evidente que el HCV puede transmitirse por vía sexual en hombres que tienen sexo con hombres, independientemente de si tienen o no coinfección con HIV. La transmisión vertical, de la madre infectada al feto, es posible, pero infrecuente (4% a 5%) y su riesgo no es afectado por la vía del parto (vaginal o cesárea).

Etiopatogenia

El HCV pertenece a la familia *Hepacivirus* que contiene una hebra de RNA de sentido positivo. Este virus tiene forma esférica y su diámetro *in vivo* es de 40 a 80 nm. Tiene una envoltura derivada de las membranas celulares del huésped.

El ciclo de vida del HCV comienza con la entrada del virus a la célula con un tropismo que restringe la infección principalmente a hepatocitos. El RNA viral en el citoplasma es procesado por la maquinaria celular como si fuera un RNA mensajero, uniéndose al ribosoma iniciando el proceso de traducción que produce una proteína única que, a su vez, es procesada por proteasas del huésped y del virus para generar proteínas estructurales y no estructurales.

La misma hebra de RNA genómico se replica mediante la polimerasa (NS5B). La polimerasa del HCV no tiene actividad correctora, lo que origina una alta tasa de mutaciones, llevando a una alta variabilidad genética que se expresa a nivel poblacional en los diferentes genotipos virales, que se clasifican de 1 a 6 con subtipos designados con letras minúsculas. En Chile el 80% de los pacientes tienen el genotipo 1b. A nivel individual esta variabilidad genera la existencia de cuasiespecies virales que pueden originar resistencia a antivirales.

Manifestaciones clínicas

La infección por HCV es habitualmente poco sintomática en las primeras etapas de la infección. La infección se clasifica convencionalmente en una etapa aguda que incluye los primeros 6 meses desde la infección y una fase crónica que es posterior.

Infección aguda

Es habitualmente asintomática. Cuando hay síntomas, son generalmente leves e indistinguibles de una hepatitis aguda de otra etiología: fatiga, síntomas gripales, ictericia (que puede ir desde las 2 a las 12 semanas posinfección). En la práctica clínica la infección aguda debe sospecharse en cualquier persona con evidencias de hepatitis aguda (elevación de aminotransferasas) y ausencia de una causa habitual, particularmente en personas con factores de riesgo como uso de drogas intravenosas, antecedente de accidente cortopunzante y hombres que tienen sexo con hombres. El RNA viral es detectable a partir de la semana 1 a 3 y la seroconversión (aparición de anticuerpos) puede tomar desde 4 a 10 semanas. Si bien algunos pacientes pueden

presentar una resolución espontánea de la infección, la mayoría (55% a 85%) de los pacientes progresa a una infección crónica, definida convencionalmente como persistencia del RNA en sangre por más de 6 meses desde la infección.

Infección crónica

La fase crónica de la infección puede durar años o décadas y tiene una evolución variable. La mayoría de los pacientes son asintomáticos o tienen síntomas inespecíficos como fatigabilidad, náuseas, baja de peso y artralgia. La tasa de desarrollo de cirrosis a 20 años es de 16% y típicamente es más rápida en el sexo masculino, en pacientes con obesidad o diabetes, en coinfectados con HIV y en personas que beben alcohol. Una vez que ya se ha desarrollado la cirrosis, el riesgo de descompensación, desarrollo de carcinoma hepatocelular y mortalidad aumentan en forma importante. La primera descompensación más frecuente es el desarrollo de ascitis, seguido por hemorragia variceal, infección bacteriana y encefalopatía hepática. Los síntomas de la cirrosis por hepatitis C son indistinguibles de los de la cirrosis por otras etiologías.

Manifestaciones extrahepáticas

La crioglobulinemia mixta esencial (tipo II) es una manifestación hematológica que se puede encontrar en el 20% a 50% de los pacientes infectados, sin embargo, se manifiesta con los síntomas clínicos de fatigabilidad, artralgia y vasculitis en sólo un 4% a 10%. La vasculitis típicamente se manifiesta como una púrpura palpable en extremidades inferiores (vasculitis leucocitoclástica). Menos frecuentemente se puede manifestar con neuropatía periférica o enfermedad renal (glomerulonefritis membranoproliferativa). La hepatitis C se ha asociado a desarrollo de linfoma de células B.

En la infección por HCV se describe un mayor riesgo de insulinorresistencia y diabetes. Asimismo, hay manifestaciones dermatológicas fuertemente asociadas a esta infección, como la porfiria cutánea tarda, el liquen plano y el prurito. Una serie de otras manifestaciones se han asociado a esta infección, entre las que se cuentan enfermedades autoinmunes (tiroiditis, sialoadenitis) y aumento del riesgo cardiovascular.

Enfoque diagnóstico

Población en riesgo

El diagnóstico de hepatitis C debe sospecharse en todo paciente con factores de riesgo de la infección, lo que incluye personas que han recibido transfusiones de productos sanguíneos (u órganos) antes de 1996 en nuestro país, uso de drogas intravenosas o nasales (aunque haya sido sólo en una ocasión), hemodiálisis, accidentes cortopunzantes, hijos de madres infectadas con HCV, personas que han estado privadas de libertad, individuos infectados con HIV, personas con tatuajes en lugares no regulados y elevación no explicada de aminotransferasas. La estrategia de focalizar el diagnóstico en estos grupos de mayor riesgo, si bien es efectiva, no ha permitido expandir lo suficiente el diagnóstico, por lo que en la actualidad se recomienda el testeo más amplio, por ejemplo, en Estados Unidos se recomienda realizar el examen a todas las personas de entre 18 y 79 años al menos una vez en la vida. En nuestro

país se recomienda realizar una serología en todas las personas mayores de 45 años una vez en la vida, independiente de la presencia de otros factores de riesgo.

Serología

El examen de tamizaje más utilizado en la actualidad es un inmunoensayo enzimático (EIA) de tercera generación que detecta anticuerpos dirigidos a proteínas virales estructurales y no estructurales. Estos ensayos son altamente específicos (> 99%), pero tiene un valor predictivo positivo bajo en poblaciones de baja prevalencia, lo que implica que es un examen muy bueno para descartar la infección si sale negativo, pero que debe confirmarse con un test adicional si sale positivo debido a las altas tasas de falsos positivos. Pueden ocurrir algunos falsos negativos en el contexto de inmunosupresión importante, hemodiálisis o en infección aguda antes de la seroconversión. Existen exámenes complementarios para confirmar la serología, como el RIBA, pero estos no se realizan habitualmente en la práctica clínica.

Determinación de viremia

Debe realizarse en todo paciente con serología positiva para confirmar la infección. La determinación se realiza habitualmente por amplificación mediante reacción de polimerasa en cadena y puede ser cualitativa o cuantitativa (carga viral). Además de ser importante en la confirmación diagnóstica, la determinación de la viremia es clave en el monitoreo del tratamiento antiviral. Se debe tener presente que se deben utilizar ensayos estandarizados en unidades internacionales por mL y con sensibilidad del orden de 10 IU/mL.

Genotipificación

El *gold standard* para determinar el genotipo viral es la secuenciación directa, sin embargo, en la clínica se utilizan métodos como hibridación reversa con oligonucleótidos. La determinación del genotipo y subtipo viral permite individualizar la terapia utilizando los antivirales con acción específica para cada variante. En la actualidad los antivirales más utilizados tienen acción pangentípica, por lo que la utilidad práctica de su determinación ha disminuido.

Determinación de etapa de fibrosis hepática

Un paso muy importante en el manejo de la persona infectada con HCV es la evaluación de la etapa de fibrosis hepática, particularmente la detección de fibrosis hepática avanzada. La biopsia hepática se considera el *gold standard*, permitiendo determinar el grado de inflamación y la etapa de fibrosis, sin embargo, con la disponibilidad de métodos no invasivos, hoy prácticamente no se utiliza. Estos métodos no invasivos para la determinación de la fibrosis pueden ser “físicos” o marcadores serológicos. Dentro de los exámenes “físicos”, el más utilizado es la elastografía transiente (FibroScan®) que permite estimar la etapa de fibrosis hepática en un procedimiento corto, de resultados inmediatos y simple de realizar. Tiene buen rendimiento para los valores extremos de fibrosis (fibrosis leve o cirrosis). Valores mayores de 10 y 13 kPa corresponden a fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4), respectivamente. Los exámenes serológicos incluyen diversas combinaciones de marcadores directos

de fibrosis y marcadores indirectos (recuento de plaquetas, aminotransferasas, etc.). El APRI (índice de relación de AST a plaquetas) es un ejemplo de un índice de fácil cálculo y uso en la práctica clínica diaria (Figura 1). Lo ideal es utilizar un método no invasivo como el Fibroscan complementándolo con un método serológico como el APRI o FIB-4 y reservar la biopsia hepática sólo para aquellos casos en que no hay concordancia entre los dos métodos.

Bases del tratamiento

Objetivos e indicación de tratamiento

Le meta primaria del tratamiento es reducir o eliminar las complicaciones de la infección crónica (cirrosis y sus complicaciones, carcinoma hepatocelular, manifestaciones extrahepáticas y muerte). Para lograr este objetivo, el tratamiento se enfoca en lograr la curación viral o respuesta virológica sostenida (RVS), definida como RNA viral indetectable luego de 12 semanas de terminado el tratamiento. Se recomienda tratamiento antiviral a todos los pacientes con infección confirmada en mayores de 12 años y con expectativa de vida mayor de 6 meses.

Evaluación pretratamiento

Se requiere confirmar y cuantificar la viremia antes de iniciar el tratamiento con una carga viral. La determinación del genotipo viral no es necesario en la mayoría de los casos. Un paso clave antes de iniciar el tratamiento es la determinación de la etapa de fibrosis hepática, ya que los pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis requieren un seguimiento diferente, con evaluación de las complicaciones de la cirrosis incluyendo tamizaje de várices esofágicas y de hepatocarcinoma.

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{GOT}}{\text{VMN GOT}}}{\text{Plaquetas} \left(\frac{10^9}{\text{mL}} \right)} \times 100$$

Ejemplo: GOT 90 (VN < 30), plaquetas 120.000

$$\text{APRI} = \frac{\frac{90}{30}}{120} \times 100 = \frac{3}{120} \times 100 = 2,5$$

Interpretación

- < 0,5: Descarta fibrosis significativa (F0-F1)
- > 1,5: Fibrosis significativa (F2-F4)
- > 2 : Cirrosis (F4)

Figura 1. Cálculo del APRI (AST to platelet ratio index), que permite con dos exámenes habitualmente disponibles evaluar la etapa de fibrosis hepática. Se recomienda su uso en conjunto con un método no invasivo adicional como la elastografía.

Esquemas antivirales

El uso del interferón asociado a ribavirina, que fue el tratamiento empleado durante más de 20 años, ya se considera obsoleto con la disponibilidad de las nuevas terapias de acción antiviral directa. Hay varios esquemas antivirales que son considerados actualmente como de primera línea. En la Figura 2 se muestra un algoritmo de tratamiento y seguimiento. Algunas consideraciones en relación con las terapias:

- El tratamiento en general debe ser combinado (dos o más antivirales) para prevenir la selección de variantes resistentes.
- Los esquemas actuales logran una RVS de más de 95% en la mayor parte de las poblaciones tratadas con mínimos efectos adversos.
- La duración de tratamiento más habitual es de 12 semanas.
- El uso de ribavirina como medicamento adyuvante del tratamiento (para disminuir recaídas) ha quedado restringido sólo a los pacientes con cirrosis descompensada.
- Antes de iniciar cualquier terapia antiviral se deben revisar potenciales interacciones medicamentosas, las que pueden ser revisadas en bases de datos como la de la Universidad de Liverpool (www.hep-druginteractions.org). Una interacción relevante de recordar es la de sofosbuvir con amiodarona, asociación que no se recomienda por el riesgo de arritmias graves.

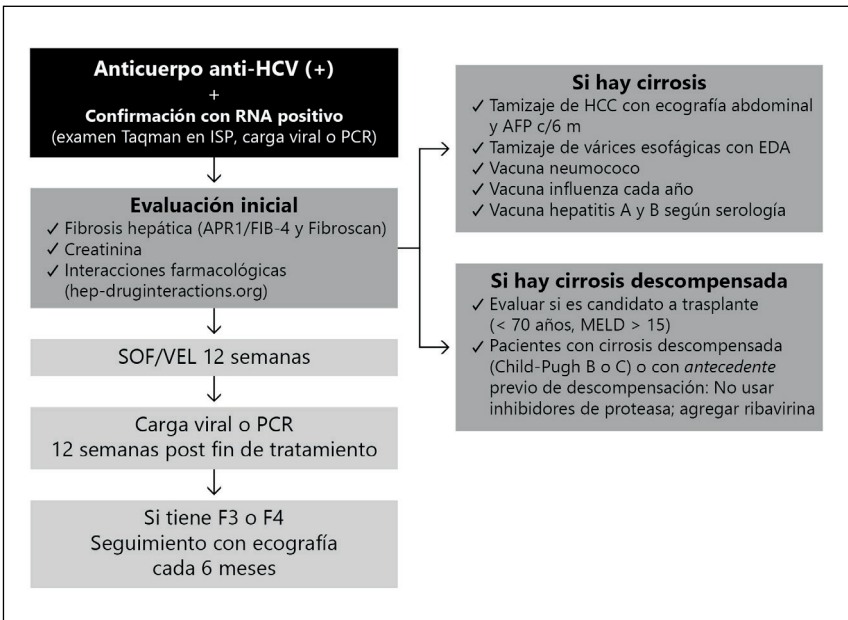


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de primera línea de hepatitis C. El tratamiento es independiente del genotipo y de la carga viral inicial. *SOF/VEL: Combinación de sofosbuvir 400 mg con velpatasvir 100 mg.

- El tratamiento más ampliamente disponible y utilizado en nuestro medio es la combinación de sofosbuvir (inhibidor de polimerasa) 400 mg con velpatasvir (inhibidor de NS5A) 100 mg, que se administra en un comprimido combinado una vez al día por 12 semanas. Es un medicamento muy bien tolerado y con tasa de respuesta (curación viral o RVS) de más del 95%.

Poblaciones especiales

Los pacientes con cirrosis hepática descompensada se benefician de ser tratados con las terapias actuales, sin embargo, se recomienda que pacientes sean manejados por un grupo con disponibilidad de trasplante hepático. El uso de inhibidores de proteasa no se recomienda en estos pacientes. En la actualidad se considera que los pacientes coinfectados con HIV deben tratarse de similar forma a los no coinfectados, considerando la posibilidad de interacciones de los antivirales con la terapia antirretroviral.

Seguimiento postratamiento

Los pacientes con fibrosis hepática leve que logran una RVS pueden considerarse curados y sólo se debe educar en los factores de riesgo de volver a adquirir la infección. Si el paciente tiene fibrosis hepática avanzada o cirrosis, requiere un seguimiento periódico, poniendo énfasis en la vigilancia de desarrollo de hepatocarcinoma con una ecotomografía abdominal cada 6 meses. Si bien la RVS se asocia a una disminución del riesgo de desarrollo de cáncer hepático, éste sigue presente.

Prevención

Afortunadamente las vías de transmisión más frecuentes en nuestro país (postransfusional y asociada a procedimientos médicos/inyecciones no seguras) no representan un problema significativo en la actualidad. En el colectivo de hombres que tienen sexo con hombres (independiente de si están coinfectados o no con HIV), existe un riesgo aumentado de transmisión de HCV, lo que estamos viendo en nuestro país también. Dado que no existe una vacuna preventiva para este virus, sólo las medidas de educación en esta población pueden frenar su transmisión. Dado que la terapia en la actualidad es altamente efectiva y simple, el tratamiento masivo se está considerando como una medida preventiva para evitar la transmisión de la enfermedad.

Referencias

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
2. Soza A, López-Lastra M. [Hepatitis C in Chile: burden of the disease]. *Rev Med Chile* 2006;134(6):777-788.
3. Soza A, Arrese M, González R, et al. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2004;3(4):146-151.

4. Martínez MA, Franco S. Therapy implications of hepatitis C virus genetic diversity. *Viruses*. 2020;13(1).
5. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1038-1052.
6. Kaplan DE. Hepatitis C Virus. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):ITC33-ITC48.
7. Pawlotsky J-M. Interferon-Free Hepatitis C Virus Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(11).
8. Ahmed H, Abushouk AI, Attia A, Gadelkarim M, Gabr M, Negida A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2018;11(2):156-164.
9. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016;64(1):130-137.
10. Ayoub HH, Abu-Raddad LJ. Impact of treatment on hepatitis C virus transmission and incidence in Egypt: A case for treatment as prevention. *J Viral Hepat*. 2016 Dec 31.

HEPATITIS AUTOINMUNE

Dres. Alexandra Ginesta F. y Javier Brahm B.

Introducción / Definición

El término de hepatitis autoinmune (HAI) fue acuñado por primera vez en 1965 y aceptado oficialmente en 1993, desarrollado en todos estos años a partir del término “hepatitis crónica activa”, de sospechada etiología autoinmune.

Epidemiología

La prevalencia de esta enfermedad es variable en distintos lugares del mundo, estimándose en 2-17 casos por 100.000 habitantes. Puede afectar a todos los grupos étnicos y a cualquier edad, con predominio entre los 20-40 años. Es más frecuente en mujeres a una tasa de 4-6:1.

Los datos de Chile muestran tasas relativamente altas de HAI. Dos estudios nacionales de 2011 (n = 168) y de 2018 (n = 32) con un total de 200 casos de pacientes con hepatitis fulminante, demostraron que el 20% y 40% eran por HAI. Por otra parte, en un estudio multicéntrico publicado el 2008, se encontró que, de 3.153 pacientes adultos con cirrosis, el 10,2% del total de los pacientes correspondían a HAI y que aumentaba al 47% en el subgrupo de menores de 30 años.

Etiopatogenia

El origen de las enfermedades autoinmunes es un proceso multifactorial, en el que probablemente los factores genéticos tengan un rol predisponente fundamental, relacionados a determinados haplotipos del sistema HLA (B8, DR3 y DR4). Esto explica que en muchos casos sean factores externos, como fármacos e infecciones virales entre otros, los que inician el proceso patogénico en estos pacientes.

Fisiopatología

Al igual que otras condiciones autoinmunitarias, se ha demostrado pérdida de la tolerancia inmune, con aparición de linfocitos CD4 y CD8 reactivos a autoantígenos y la activación de linfocitos B productoras de autoanticuerpos. Numerosos estudios han identificado pérdida de función de los linfocitos T reguladores. Se reconocen múltiples citoquinas y moléculas de adhesión involucradas. Estas condiciones promueven la llegada de células inflamatorias al parénquima hepático periportal (hepatitis interfase) y lobar (hepatitis lobar). En consecuencia, se produce apoptosis de hepatocitos y fibrogénesis, en ausencia de tratamiento.

Manifestaciones clínicas

Las presentaciones clínicas de la HAI son muy variadas, incluyendo formas asintomáticas detectadas solo por alteraciones en exámenes de laboratorio de rutina. Sin embargo, la mayoría de los pacientes (40%-50%) presentan síntomas evidentes, con malestar general (fatiga, debilidad, mialgias, artralgiás) acompañadas o no de ictericia. Otros en cambio, se diagnosticarán en el estudio de casos de cirrosis avanzada y/o de hipertensión portal.

Aproximadamente el 30% de los casos se presentarán como una hepatitis aguda, con marcadas alteraciones de laboratorio, incluyendo un subgrupo de estos con una presentación fulminante, con mal pronóstico.

Se debe tener en cuenta algunas condiciones que pueden ser difíciles de distinguir, como son los cuadros de sobreposición con colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria, ya sean estas de presentación inicial o secuencial. También con las HAI inducidas por drogas (DILI) o por hierbas (HILI), las asociadas a IgG4 y más recientemente las relacionadas con el uso de inhibidores “*checkpoint*” en terapias oncológicas.

Manifestaciones extrahepáticas

Muchos de los pacientes con HAI refieren artralgiás (frecuentemente migratorias), tanto de pequeñas como de grandes articulaciones. Otras manifestaciones extrahepáticas habituales son enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus, anemia hemolítica y síndrome de Sjögren. Menos frecuentes son la presencia de vitiligo, crioglobulinemia, polimialgia reumática y enfermedad celíaca.

Alteraciones de laboratorio

Según la forma de presentación clínica, habrá elevaciones variables de transaminasas y de bilirrubina, con disminución del tiempo de protrombina. Habitualmente también se observa elevación discreta de fosfatasas alcalinas y GGT. Característicamente habrá positividad mayor a 1/40 de anticuerpos antinucleares y/o antimúsculo liso (HAI tipo I) o excepcionalmente de anticuerpos anti-LKM1 (HAI tipo II). En ambos casos existirá una marcada elevación de IgG, la que puede ser superior a 2-3 g/L y de la VHS. En los casos de presentación aguda (especialmente en los con formas fulminantes), los autoanticuerpos pueden estar ausentes o presentes a títulos muy bajos y la IgG incluso puede estar normal, lo que dificulta su diagnóstico.

Recientemente se han identificado nuevos autoanticuerpos, con distinta prevalencia y especificidad. Si bien es un área en desarrollo, ya están disponibles paneles comerciales para su uso clínico y que, en casos individuales, pueden ayudar en el diagnóstico diferencial y determinar el pronóstico (Tabla 1).

Tabla 1. Autoanticuerpos de HAI disponibles para uso clínico

Anticuerpo	Prevalencia	Interpretación
IgG anti-LKM-1	≥ 70% en HAI-2	Diagnóstico HAI-2. Pueden estar presentes en HCV.
IgG anti-LC-1	30% en HAI-2	Diagnóstico HAI-2. Pueden estar presentes en HCV.
IgG anti-SLA/LP	20%-50% en HAI	Especificidad de 98.9% para HAI. Asociado a severidad.
IgG anti-Ro-52	5-19%	Asociado a severidad.

Biopsia hepática

Si bien con el advenimiento de los métodos no invasivos, la biopsia hepática ya no constituye una necesidad para todos los casos de enfermedades hepáticas (especialmente crónicas), en los casos de HAI debe ser realizada precozmente todas las veces en que sea posible. No sólo permitirá confirmar el diagnóstico, sino establecer la severidad y cronicidad del caso (presencia de fibrosis). Los hallazgos sugerentes de HAI son la marcada actividad inflamatoria con predominio de linfocitos y células plasmáticas, con formación de rosetas. Puede haber distintos grados de fibrosis, y en aproximadamente el 30% de los pacientes incluso cirrosis, al momento del diagnóstico. En los casos en que la biopsia hepática no pueda ser realizada y/o se haya iniciado tratamiento inmunosupresor, esta puede ser postergada (semanas/meses), sin que se afecte significativamente su resultado.

Diagnóstico

Los elementos a considerar para efectuar el diagnóstico de HAI son:

- Historia clínica: Antecedentes personales y familiares de patologías autoinmunes, síntomas generales incluyendo manifestaciones extrahepáticas, síntomas digestivos y presencia de ictericia, entre otros.
- Laboratorio: Elevación variable de transaminasas y de bilirrubina, presencia de autoanticuerpos y elevación de IgG sérica.
- Imágenes: Alteraciones variables en los diversos estudios de imágenes (que deben iniciarse con una ecotomografía de abdomen), con hepatomegalia en etapas iniciales con/sin esplenomegalia y presencia de ascitis en etapas más avanzadas.
- Biopsia hepática: Habitualmente se encontrarán los elementos característicos o sugerentes de una HAI, la que permitirá, además, establecer su severidad.

Para facilitar el diagnóstico de la HAI, se han originado grupos de trabajo multinacionales, estableciéndose inicialmente extensos y complejos criterios diagnósticos, que han sufrido cambios y simplificaciones a través del tiempo. En la actualidad, los más fáciles y recomendados de aplicar son los criterios de Hennes del año 2008, que otorga puntaje a 3 variables de laboratorio y a la biopsia hepática (Tabla 2).

Tabla 2

Hallazgo	Valor
Aumento de IgG IgG > 16 g/l IgG > 18 g/l	1 2
Anticuerpos (ANA, SMA, SLA/LP, LKM1) ANA, SMA o LKM1 > 1:40 >1:80 o positivo para anti-SLA/LP	1 2
Histología hepática con hepatitis crónica Compatible con HAI Típica de HAI	1 2
Marcadores virales negativos	2

Este sistema determina el diagnóstico de HAI probable con 6 puntos (sensibilidad y especificidad de 91% y 94%) y HAI definitiva con 7 puntos (sensibilidad y especificidad de 75% y 100%). Otros sistemas de puntuación y flujogramas diagnósticos que incorporan nuevos auto-anticuerpos se han desarrollado, pero su uso aún no se ha incorporado en la práctica clínica habitual.

Manejo / Tratamiento

La terapia inmunosupresora en casos de HAI es altamente efectiva en el control de los síntomas, mejoría “rápida” de las alteraciones de laboratorio y en modificar la historia natural de esta enfermedad. La respuesta terapéutica precoz (días/semanas), puede considerarse como un importante elemento de confirmación de diagnóstico (prueba terapéutica).

El tratamiento se basa en el uso de corticoides, prednisona 0,5-1 mg/kg al inicio, con reducción posterior según respuesta clínica y de azatioprina 1-2 mg/kg, que también debe reducirse según la evolución y eventuales efectos adversos. En los de presentación aguda/fulminante deberían usarse corticoides en alta dosis y por vía intravenosa, siendo un tema aún en discusión las dosis y plazos de este esquema. La prolongación de este tratamiento puede llevar a graves complicaciones infecciosas.

El período de tratamiento de la HAI es prolongado y en la mayoría de los casos en forma indefinida, dado el alto porcentaje de recaídas al suspenderlo (50% a los 6 meses y hasta 80% a los 3 años).

En casos excepcionales, de intolerancia o resistencia a este tratamiento, se pueden usar otras drogas inmunosupresoras, como micofenolato mofetil o ciclosporina o tacrolimus, respectivamente. Por otra parte, existen algunos estudios que sugieren que budesonida podría ser más efectiva y tener menos efectos adversos que prednisona, sin embargo, esta indicación no ha sido aceptada universalmente y tiene un mayor costo. Recientemente se ha intentado rescatar algunos pacientes con HAI que no responden

a ninguna de las terapias anteriores, usando terapia biológica (infliximab, rituximab), los que deben ser usados con cautela y sólo en centros de referencia.

Especial preocupación hay que tener en estos pacientes de vacunarlos contra la hepatitis A y B, y anualmente contra influenza, para evitar descompensaciones que los pongan en riesgo indebidamente.

Por último, en casos agudos/fulminantes que no responden a la terapia o en casos crónicos descompensados, debe evaluarse la indicación de un trasplante de hígado. Una vez realizado, estos pacientes deben ser mantenidos con mayores niveles de inmunosupresión (que incluya corticoides en dosis adecuadas), no sólo para evitar los riesgos de rechazo, sino también el de la recurrencia de la HAI, que puede ser de hasta 68% a los 5 años posterior al trasplante.

Referencias

1. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72:671-722.
2. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Rep.* 2020;2(6):100149.
3. Kerkar N, Mayo MJ. Autoimmune Hepatitis: Highlights for Liver Transplant Providers From the American Association for the Study of Liver Diseases 2019 Guidelines. *Liver Transpl.* 2020;26:973-976.
4. Czaja AJ. Autoimmune Hepatitis: Surviving Crises of Doubt and Elimination. *Clin Liver Dis* 2020;15:S72-S81.
5. Sebode M, Hart J, Vergani D, Lohse A. Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver International* 2018;38:15-22.
6. Pavez C, Mac-Vicar M, Aranedo G, et al. Hepatitis autoinmune de presentación aguda con histología de daño hepático crónico. *Gastroenterol Latinoam* 2015;26:S81.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004.
8. Zapata R, Pérez-Ayuso RM, Contreras J, et al. Etiología de La Cirrosis en Chile. Estudio Multicéntrico. *Ann Hepatol* 2008;7:A297.
9. Zapata R, Sanhueza E, Gómez F, et al. Utilidad clínica de índices pronósticos de mortalidad en 168 pacientes adultos consecutivos con insuficiencia hepática aguda en Chile (2001-2014). *Gastroenterol Latinoam* 2014;24(Supl. 2):TLP3.
10. Nazal L, Castro L, Buckel E, et al. Characterization and prognosis of patients with fulminant hepatic failure of adult liver transplant center between October 2014 and May 2018. *Ann Hepatology* 2018;17:1153.

ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Dres. Juan Pablo Arab V. y Jaime Poniachik T.

Definición

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (HGNA), es una entidad cuya importancia ha sido reconocida durante las últimas décadas en directa relación con la epidemia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 a nivel mundial. Es una causa frecuente e importante de elevación de aminotransferasas y de enfermedad hepática avanzada. Clínicamente suele cursar en forma asintomática y las pruebas hepáticas pueden ser normales o mostrar discreta elevación de aminotransferasas, en general de predominio de la aminotransferasa pirúvica. El HGNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico. Histológicamente se caracteriza por la presencia de infiltración grasa macrovacuolar (más del 5% de los hepatocitos). La esteatosis puede estar acompañada de algún grado de inflamación lobulillar, daño hepatocelular (manifestado por la presencia de balonamiento hepatocelular), con o sin presencia de fibrosis (en esta etapa recibe el nombre de esteatohepatitis no alcohólica o EHNA). La EHNA es una forma más severa de HGNA, estimándose su prevalencia entre 2%-10% de la población general (entre un 20%-30% de los sujetos con HGNA), con mayor posibilidad de progresar a cirrosis (Figura 1). Algunos desarrollarán un carcinoma hepatocelular, que se ha reconocido como una complicación cada vez más frecuente de la EHNA, generalmente asociada a cirrosis; es importante destacar que puede aparecer un hepatocarcinoma sin necesariamente existir cirrosis. Los hallazgos histológicos son similares a los observados en la enfermedad hepática asociada a alcohol (EHA), pero en ausencia de ingesta de alcohol en las cantidades conocidas como causantes de daño hepático. Las cifras de ingesta de alcohol, son variables entre 10 a 40 g/día, sin embargo, idealmente es mejor usar, como en algunos estudios, una ingesta de no más de 40 g a la semana en hombres y 20 g en mujeres, para diferenciar un HGNA de la EHA.

Epidemiología

La prevalencia e incidencia del HGNA son difíciles de determinar, pero representa alrededor del 20%-30% de la población general, alcanzando 70%-90% en individuos obesos y 70% de la población diabética. En Chile un estudio determinó la prevalencia en 24% el año 2009, este porcentaje probablemente ha aumentado en la última década en paralelo con el aumento que ha experimentado la obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. En la población pediátrica se ha descrito 2,6% de prevalencia, con cifras de 22% a 53% en niños obesos, prevalencia que ha ido en aumento en los últimos años. Por otro lado, sobre 90% de los aumentos inexplicables de aminotransferasas que consultan en atención ambulatoria son causados por HGNA.

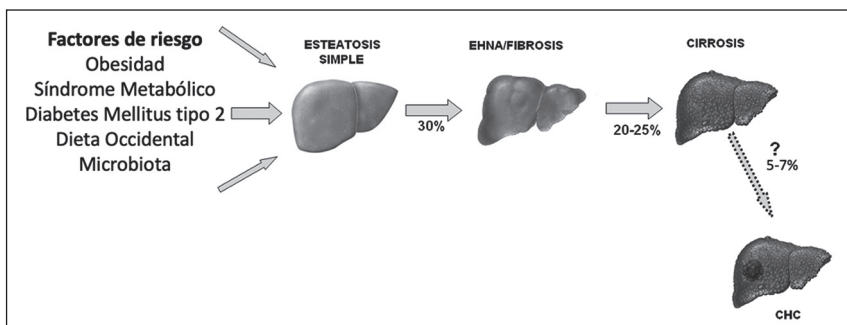


Figura 1. Historia natural de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica. CHC: Carcinoma hepatocelular.

Fisiopatología

No se conocen completamente los mecanismos etiopatogénicos del HGNA, pero existen factores asociados: obesidad y sobrepeso están presentes en 65% al 100% de los casos, diabetes mellitus tipo 2 (36%-75%), hiperlipidemia (20%-80%) y puede estar asociada a fármacos (clásicamente corticoides, amiodarona, tamoxifeno) y otros factores. Desde un punto de vista patogénico, es multifactorial, puede definirse como una enfermedad metabólica adquirida, que resulta del depósito de triglicéridos dentro de los hepatocitos (esteatosis) y la resistencia a la insulina sería el factor fisiopatológico predominante, sin embargo, otros componentes desempeñarían un rol sinérgico, describiéndose factores genéticos. De ellos, el polimorfismo de PNPLA3 es el mejor caracterizado y aquellos dependientes del ambiente, fundamentalmente las dietas hipercalóricas, ricas en grasas saturadas, abundantes en carbohidratos refinados y altas en fructosa son las que presentan mayor asociación a HGNA.

En la actualidad la esteatosis hepática constituye la lesión precursora necesaria para la aparición de inflamación, daño hepatocelular y luego fibrosis. En esta progresión, se han implicado varios mecanismos: la hiperinsulinemia e insulinoresistencia, la formación de radicales libres del oxígeno (ROS) a partir de la peroxidación de la grasa. Alteraciones en la microbiota intestinal serían un factor muy importante, ya sea por la liberación de determinadas citoquinas proinflamatorias y otras como el TNF-alfa, que pueden estar activadas por estímulo de endotoxinas bacterianas.

Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos, el HGNA es asintomático, puede progresar hasta una cirrosis en ausencia de manifestaciones clínicas. En ocasiones, pueden presentar astenia y dolor en hipocondrio derecho con hepatomegalia al examen físico. Los exámenes de laboratorio pueden ser normales o presentar leves alteraciones, tales

como un aumento de aminotransferasas (2-3 veces su valor normal), siendo generalmente mayor el aumento de la pirúvica. Con menor frecuencia, existe una elevación de las fosfatasa alcalinas. La gama-glutamyl-transpeptidasa se ha sugerido como un marcador de resistencia insulínica, pudiendo estar muy aumentada en algunos casos. En ocasiones se detecta una alteración del perfil metabólico del hierro (cifras altas de ferritina con saturación de transferrina generalmente normal), cuyo significado en la actualidad es incierto, pero se han descrito asociaciones con el gen de la hemocromatosis. Los parámetros bioquímicos de función hepatocelular (albúmina, actividad de protrombina, bilirrubina) no suelen estar alterados, salvo cuando la enfermedad está avanzada. El síndrome metabólico se ha correlacionado con la severidad histológica. El HGNA se encuentra entre las causas de cirrosis previamente catalogadas como criptogénicas. La progresión de una EHNA a cirrosis puede ser entre 20% a 30% a 10 años. Existe mayor posibilidad de progresión según la gravedad de la fibrosis al momento del diagnóstico, con un riesgo de descompensarse a 10 años de 30% aproximadamente. Dado la alta prevalencia del HGNA, en este momento es una de las principales causas de cirrosis e indicaciones de trasplante hepático en Chile y el mundo.

Diagnóstico

El HGNA siempre debe ser incluido entre las posibilidades diagnósticas de pacientes con elevación crónica de las aminotransferasas, sin otra causa identificable de enfermedad hepática crónica, especialmente en presencia de alguno de los factores reconocidos como de riesgo (obesidad, diabetes tipo 2, hiperlipemia). La elevación predominante de aminotransferasa pirúvica y la presencia de un hígado finamente hiperecogénico (patrón brillante) en la ecografía abdominal. Idealmente con una exposición al alcohol menor de 40 g semanales en hombres y 20 g en mujeres. Ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica, tales como: Hepatitis C, B, autoinmune, metabólica (enfermedad de Wilson, hemocromatosis hereditaria) y fármacos asociados a esteatosis. Aunque pueden coexistir HGNA y otra enfermedad hepática. Recientemente se ha propuesto una nueva definición de HGNA, que permite el diagnóstico positivo de la enfermedad. Su nombre y definición es aún materia de debate y está pendiente un consenso amplio, con aceptación por todas las sociedades internacionales. La propuesta en castellano es esteatosis hepática metabólica, dando relevancia a la presencia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico, que puede incluso coexistir con otras etiologías, incluyendo el alcohol. La indicación de biopsia hepática en este grupo de pacientes es un tema no resuelto, se sugiere realizarla cuando los pacientes con HGNA tienen factores de riesgo de presentar EHNA y fibrosis avanzada o en caso de duda del diagnóstico o coexistencia con otra enfermedad hepática. La fibrosis hepática es el marcador pronóstico más relevante, los parámetros clínicos que han demostrado mayor asociación con la presencia de fibrosis son edad mayor de 45-50 años, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y mayor aumento de aminotransferasa oxalacética comparado con pirúvica. Además, existen varios marcadores de laboratorios, como puntaje de fibrosis de la HGNA, tales como: *Fibrometer*, FIB-4, APRI, Hepamet y otros. Existen varios métodos que

Parámetros clínicos	Elastografía	Test de suero
Edad > 50 años	Elastografía transitoria (Fibroscan®)	NAFLD Fibrosis Score Edad, IMC, glucosa > 110 mg/dl (GOT, GPT, plaquetas, albúmina)
Diabetes mellitus tipo 2	Elastografía por resonancia magnética	FIB-4 Edad, GOT, GPT, plaquetas
Síndrome metabólico	Imágenes de shear Supersónicas	AST/plaquetas Índice APRI (GOT, plaquetas) BARD (IMC, GOT/GPT, diabetes) Hepamet (Edad, género, HOMA, presencia de diabetes, GOT, albúmina, plaquetas)

Figura 2. Evaluación no invasiva de fibrosis en HGNA. FIB-4: puntuación de fibrosis 4; APRI: índice de fibrosis con transaminasa GOT y plaquetas.

usan la elastografía de transición (*FibroScan*®), por ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*) o por resonancia magnética que tendrían mejor rendimiento para la evaluación de la esteatosis y la fibrosis (Figura 2).

Tratamiento

Los pilares fundamentales del tratamiento del HGNA lo constituyen los cambios de estilo de vida, en particular el estilo de alimentación, la disminución de peso y la actividad física. El objetivo de la mayoría de las medidas recomendadas consiste en modificar los factores de riesgo que han sido asociados al HGNA. Los cambios de estilo de vida, como el ejercicio (150-300 minutos semanales de actividad física moderada o 150-75 minutos de actividad intensa), la dieta (ingesta calórica de 25-35 kcal/kg/día, baja en hidratos de carbono, para un balance calórico negativo en 500-1.000 kcal al día) y la reducción de peso gradual (7%-10% del peso basal), mejoran la resistencia a la insulina, disminuyen las alteraciones de laboratorio y mejoran algunos hallazgos histológicos. Adicionalmente, las restricciones en fructosa artificial son un factor importante en el tratamiento nutricional. La baja de peso, por cualquier medio, ayuda a mejorar la histología hepática. En este sentido, la cirugía bariátrica mejora la esteatosis, inflamación y fibrosis en sujetos con EHNA y obesidad mórbida. Estudios con biopsias hepáticas seriadas, luego de disminución del peso por una cirugía bariátrica, han mostrado mejoría de la fibrosis incluso hasta 5 años de seguimiento. La cirugía para la obesidad tiene mortalidad menor a 0,3% y hasta 3%-4%, en casos de cirrosis asociada a EHNA, por lo cual la indicación de cirugía debe ser evaluada individualmente.

No existe terapia farmacológica completamente aceptada que, a la fecha, haya probado su eficacia en la mejoría del HGNA, ni tampoco en evitar la progresión de

la enfermedad. La metformina tiene un uso reconocido y perfil de seguridad probado para la resistencia insulínica, sin embargo, no ha mostrado beneficio histológico en el HGNA. Estudios iniciales mostraron que la pioglitazona mejoraba la sensibilidad a la insulina y podía disminuir la esteatosis e inflamación hepática. Sin embargo, su poco efecto como insulinosensibilizador, su perfil de seguridad y aumento de peso de los pacientes que la recibían, han hecho que caiga en desuso. Hay varios estudios controlados y metaanálisis, que han mostrado que la vitamina E en dosis de 800 UI al día tendrían una mejoría tanto histológica (esteatosis e inflamación, no la fibrosis) como de las alteraciones de laboratorio. Su recomendación actual requiere también una confirmación histológica de EHNA, ya que han aparecido alertas a su perfil de seguridad (relacionado a cáncer y aumento de la mortalidad). Durante los últimos años han emergido diferentes drogas que apuntan a los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y que se encuentran en distintos estadios de desarrollo. Entre las más prometedoras se encuentran: los agonistas del receptor nuclear de ácidos biliares FXR (ácido obeticólico, cilofexor, tropifexor), agonistas de GLP-1 (liraglutide, semaglutide), agonistas de FGF19 y 21 (efruxifermin, aldafermin), antifibróticos (cenicriviroc), agonista selectivo del receptor de hormona tiroidea β o tiromiméticos (resmetirom), inhibidores del cotransportador de sodio-glucoasa 2 (SGLT2: empaglifozina, canaglifozina y dapaglifozina), e inhibidores de la lipogénesis hepática (aramchol que inhibe la esteroil-CoA desaturasa 1).

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 asociado a sobrecrecimiento bacteriano (cirugía de *bypass* yeyuno-ileal de la obesidad, divertículos de intestino delgado, resección intestinal masiva), el tratamiento con antibióticos es capaz de prevenir o revertir la esteatosis e incluso la inflamación y fibrosis. Aunque no existe una pauta establecida, la mayoría de los estudios utilizan metronidazol en dosis de 750-2.000 mg/d durante periodos de 3 meses. El manejo terapéutico de las descompensaciones de la cirrosis por esteatohepatitis, es similar al de la cirrosis de otra etiología, incluyendo el trasplante hepático. El trasplante hepático tiene las mismas indicaciones que para el resto de las etiologías de cirrosis y se ha descrito recurrencia de la enfermedad al persistir el factor etiológico. No se debe olvidar que estos pacientes tienen alto riesgo cardiovascular y es su principal causa de mortalidad.

Referencias

1. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22-27.
2. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
3. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:321-350.

4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-1609.
5. Arab J, Candia R, Zapata R, et al. Management of nonalcoholic fatty liver disease: an evidence-based clinical practice review. *World J Gastroenterol* 2014;20:12182-201.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65-90.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357.
8. Orci L, Gariani K, Oldani G, et al. Exercise-based Interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1398-1411.
9. Rinella M, Sanyal A. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:196-205.
10. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):674-690.
11. Araya QAV, Valera MJM, Contreras BJ, et al. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa y frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Med Chile* 2006;134:1092-1098.
12. Poniachik J, Mancilla C, Contreras J, et al. Obesidad: factor de riesgo para esteatohepatitis y fibrosis hepática. *Rev Med Chile* 2002;130:731-736.

ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA AL ALCOHOL

Dr. Juan Pablo Roblero C.

Introducción

El consumo de alcohol es un grave problema de salud pública. El año 2016 el alcohol causó de 3,3 millones de muertes a nivel mundial. El mayor número de las muertes atribuidas al alcohol son las debidas a enfermedades cardiovasculares, neoplasias, enfermedades hepáticas y las muertes por accidentes y violencia. De estas muertes, 607.000 fueron por cirrosis por alcohol. Además, el alcohol es la causa del 50% del todas las muertes por cirrosis en el mundo.

Epidemiología

La carga de enfermedades asociadas al alcohol en Chile es muy alta, al igual que las consecuencias económicas y sociales que estas implican. Alrededor del 13% del total de las muertes al año en Chile son debidas directamente al consumo de alcohol. Los años de vida perdidos por muerte prematura (AVPM) por esta causa fueron 346.114 el año 2014, que son el 16,4% del total de AVPM. Los años perdidos por discapacidad atribuidas al consumo de alcohol fueron 231.940, lo que sumado a los AVPM da un total de 571.113 años de vida saludables perdidos (AVISA). La cirrosis y otras enfermedades del hígado son la tercera causa de muerte en hombres y la quinta causa en mujeres. Afectan principalmente a hombres en edades de la vida plenamente productivas (40-64 años). En hombres chilenos el 50% de la cirrosis es debido al consumo de alcohol y en mujeres aproximadamente 30%. El costo económico total atribuible al consumo de alcohol en nuestro país es enorme, siendo el año 2017 de aproximadamente 1,5 billones de pesos chilenos. El 30% de esta suma corresponde a costos directos en salud.

Etiopatogenia

El trastorno por consumo de alcohol (AUD) es una de las principales causas de enfermedad hepática en el mundo. En Chile el 13% de los hombres y el 4% de las mujeres sufren de AUD. El grupo más afectado es el que se encuentra entre los 19-34 años y al analizar los datos se constata que es más prevalente en los niveles socioeconómicos más bajos.

AUD se define como el consumo de más de 3 tragos estándar al día en hombres y más de 2 en mujeres, o como consumo excesivo episódico de alcohol, definido como el consumo de más de 5 tragos estándar en hombres y más de 4 en mujeres, consumidos durante un período de 2 h (Tabla 1). Alrededor de un 20% de las personas con AUD desarrollará durante su vida una EHA severa. En su desarrollo influyen

Tabla 1. Equivalencias entre diferentes bebidas alcohólicas, cantidad de alcohol y número de bebidas por recipiente

	Cerveza	Vino	Destilados
% de alcohol	5%	12%-13%	40%-45%
1 unidad = 14 g de alcohol puro	350 ml	150 ml	45-50 ml
Nº de tragos por recipiente	1 lata = 1 trago	1 botella (750 cc) = 5 tragos	1 botella (750 cc) = 17 tragos

Gramos de alcohol = mL x grados/100 x 0,8.

múltiples factores, principalmente genéticos, ambientales y otras comorbilidades, siendo las mujeres las más susceptibles a los efectos tóxicos del alcohol. También, el riesgo aumenta cuando se asocia a obesidad, síndrome metabólico y tabaquismo. La coexistencia de hepatitis crónica por virus C, B y la acumulación de hierro en el hígado, también aceleran el desarrollo de la EHA.

Fisiopatología

La fisiopatología de la EHA es compleja y se encuentran involucrados, además del hígado, el intestino, el sistema nervioso, el sistema inmune y la microbiota. El alcohol y sus metabolitos, acetaldehído y especies reactivas de oxígeno, producen efectos tóxicos directos en el hígado, alterando el transporte de energía mitocondrial y otras vías de señalización intracelular. Esto modifica la homeostasis celular e induce a estrés del retículo endoplásmico, entre otras alteraciones que se producen a nivel celular. Además, de los efectos directos del alcohol, también se activan células inmunitarias, que desencadenan un fenómeno inflamatorio que produce liberación de citoquinas proinflamatorias, daño de los hepatocitos y liberación de patrones moleculares asociados al daño estéril (DAMP). El alcohol en el intestino produce múltiples problemas, especialmente cambios cualitativos y cuantitativos en la microbiota intestinal, aumenta la permeabilidad intestinal y altera la homeostasis de los ácidos biliares. El aumento de la translocación de productos microbianos contribuye a la inflamación hepática, al daño de los hepatocitos y a la fibrosis.

Manifestaciones clínicas

La EHA puede manifestarse sólo como una esteatosis hepática o presentarse como enfermedades hepáticas graves, tales como hepatitis alcohólica, cirrosis descompensada, falla hepática aguda sobre crónica o carcinoma hepatocelular.

El hígado graso se observa después de 14 días de consumo mantenido en personas con AUD y habitualmente revierte después de la abstinencia completa. Generalmente es asintomático, pero puede asociarse en algunos casos a náuseas, anorexia y vómi-

tos. Histológicamente se caracteriza por la acumulación de grasa macrovesicular, localizada en las áreas centrolobulillares. Cuando el consumo se prolonga, puede aparecer elevación leve de las enzimas hepáticas, característicamente con aspartato aminotransferasa (AST) mayor que alanina aminotransferasa (ALT), elevación de gamma-glutamilttransferasa y elevación de la bilirrubina en valores < 3 mg/dL. Esto último corresponde a lo que se ha denominado esteatohepatitis por alcohol (ASH), que se presenta en hasta un 20%-30% de los pacientes con hígado graso que continúan bebiendo en exceso. Histopatológicamente se caracteriza por presencia de esteatosis, daño hepatocelular, infiltrado inflamatorio neutrofilico y puede encontrarse fibrosis principalmente pericelular. El 20% a 40% de los pacientes con ASH desarrollará una fibrosis progresiva, de los cuales 8%-20% finalmente progresará a cirrosis y un 2% puede presentar carcinoma hepatocelular durante su evolución.

Algunos pacientes con ASH pueden presentar un fenómeno inflamatorio de gran intensidad, que se denomina hepatitis asociada al alcohol (HA). Es una entidad clínica caracterizada por aparición abrupta y progresiva de ictericia, que puede ocurrir en cualquier etapa de la EHA, pero hasta el 80% de los casos de HA severa presentan una cirrosis subyacente. Se asocia a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, infecciones, injuria renal aguda y es causa frecuente de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF). En los exámenes de laboratorio se observa leucocitosis, niveles de bilirrubina > 3 mg/dL, transaminasas elevadas, pero habitualmente < 300 , con relación AST/ALT > 2 . Los casos graves pueden presentar complicaciones del daño hepático, especialmente encefalopatía hepática y ascitis, además de niveles bajos de albúmina e INR alto.

Diagnóstico

El AUD debe evaluarse en todos los pacientes que presentan alteraciones de las pruebas hepáticas y/o signos de hígado graso o daño hepático crónico en estudios imagenológicos. Por otra parte, en los pacientes que sufren de AUD, la evaluación clínica, bioquímica y radiológica es indispensable para la detección precoz de una EHA y así intentar detener su progresión.

Para la evaluación de AUD es recomendable usar herramientas objetivas y de utilidad demostrada. La prueba AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) es fácil de aplicar, tiene 10 preguntas que permiten evaluar el consumo de alcohol, la dependencia del alcohol y los problemas relacionados al consumo. Una puntuación > 8 indica un consumo nocivo de alcohol. Como primera aproximación para detección rápida de consumo de alcohol, se ha recomendado la versión abreviada del AUDIT (AUDIT-C) que incluye sólo las tres primeras preguntas del AUDIT y tiene una buena sensibilidad (73%) y especificidad (91%) para AUD (Tabla 2).

Para el diagnóstico precoz de EHA es necesario evaluar el grado de esteatosis y fibrosis hepática. Además, siempre hay que descartar otras etiologías que puedan ser la causa de daño hepático o que estén contribuyendo a la enfermedad junto al alcohol. Para la evaluación de esteatosis la ecografía continúa siendo una herramienta útil, aunque actualmente contamos con técnicas más sensibles y que permiten una mejor

Tabla 2. Cuestionario AUDIT-C

Preguntas	0	1	2	3	4
1. ¿Con qué frecuencia tomó alcohol el año pasado?	nunca	≤ 1 vez x mes	2-4 veces x mes	2-3 veces x semana	≥ 4 veces x semana
2. ¿Cuántos tragos tomó cada vez que tomó el año pasado?	1-2	3-4	5-6	7-9	10 o más
3. ¿Cuántas veces tomó > 6 tragos x ocasión el año pasado?	nunca	<1 por mes	mensual	semanal	diario o casi diario

En los hombres ≥ 4 o más y en mujeres ≥ 3 puntos se considera presencia de trastorno por consumo de alcohol. Cuando los puntos son todos de la pregunta uno, se puede suponer que el paciente no está bebiendo sobre los límites recomendados y se sugiere revisar la ingesta de alcohol del paciente durante los últimos años para confirmar con mayor precisión. También, se recomienda realizar test AUDIT completo cuando el AUDIT-C resulta positivo.

cuantificación de la grasa. La evaluación de parámetro de atenuación controlado (CAP) es una nueva técnica de ultrasonografía que se encuentra incorporada a los equipos de elastografía de transición (TE) y que es más precisa y reproducible que la ecografía. La resonancia magnética (RM), también permite una cuantificación más precisa de la grasa, pero es menos disponible, de mayor costo y de uso limitado en la clínica habitual. La evaluación del grado de fibrosis es lo más importante para determinar la etapa de la EHA. Es recomendable realizar una evaluación no invasiva de la presencia y severidad de fibrosis en todos los pacientes en que sospechemos una EHA, para lo cual podemos usar índices indirectos de fibrosis hepática, disponibles a partir de análisis bioquímicos de rutina. Los que han sido más estudiados en EHA y tienen mejor comportamiento son los índices APRI, FIB-4 y el índice de Forns. Tienen un área bajo la curva (AUROC) de 0,8, 0,85 y 0,86 respectivamente para fibrosis F3. Existen otros biomarcadores sanguíneos patentados (ELF y FibroTest) que son más precisos, pero que no están disponibles en nuestro medio. Idealmente, es recomendable realizar una medición de la rigidez hepática a través imágenes, la más disponible en nuestro medio es la TE. También, se encuentra el ARFI, que utiliza elastografía de ondas de corte y que viene incluido en equipos de ecotomografía. La elastografía por RM es otra técnica que ha demostrado muy buen rendimiento, pero por disponibilidad y alto costo no se usa en la práctica clínica para estos fines.

La biopsia hepática todavía se considera el estándar para el diagnóstico definitivo y para evaluar la etapa de fibrosis de la EHA. Sin embargo, por tratarse de un procedimiento invasivo, que puede asociarse a complicaciones, actualmente se reserva para situaciones específicas (Figura 1).

Manejo de la enfermedad hepática alcohólica

Los pacientes con EHA severa deberían ser tratados idealmente por especialistas en enfermedades hepáticas y en adicciones. Los principios básicos del manejo en pacientes con EHA severa incluyen el logro de la abstinencia, el diagnóstico y tratamiento de otras adicciones y el manejo de complicaciones de la cirrosis tales como ascitis,

peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía y várices esofágicas. Además, deben buscarse y manejarse las complicaciones extrahepáticas del consumo de alcohol, como neuropatía, miopatía proximal, pancreatitis o insuficiencia pancreática exocrina. La deficiencia nutricional, a menudo asociada a sarcopenia, suele estar presente y debe ser tratada por nutricionistas.

También, es necesario tratar otras comorbilidades frecuentes de ver en estos individuos, especialmente síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y tabaquismo.

La HA es una de las manifestaciones más graves de la EHA, muchas veces subdiagnosticada y que se asocia a muy mal pronóstico a corto plazo. La gravedad de la HA se evalúa a través de *scores*, principalmente a través de la función discriminante de Maddrey (mDF) o MELD. La HA grave se define por un mDF ≥ 32 o una puntuación MELD > 20 .

Los pacientes con sospecha de HA grave deben ser hospitalizados para su manejo. Una adecuada nutrición es indispensable en estos enfermos. Los pacientes con síndrome de abstinencia deben recibir el tratamiento correspondiente. Es importante descartar la presencia de infecciones, especialmente si hay presencia de fiebre, SIRS, deterioro de la función hepática o renal, encefalopatía hepática o ascitis.

En cuanto al tratamiento farmacológico los únicos fármacos que han demostrado beneficio, aunque discreto y a corto plazo son los corticosteroides. Es importante evaluar precozmente la respuesta a corticoides, para evitar someter a los pacientes no respondedores a uso prolongado, puesto que aumentan las complicaciones, especialmente el riesgo de infecciones. Para la evaluación precoz de respuesta a corticoides es de gran utilidad utilizar el modelo de Lille (Figura 2). Finalmente, en los pacientes

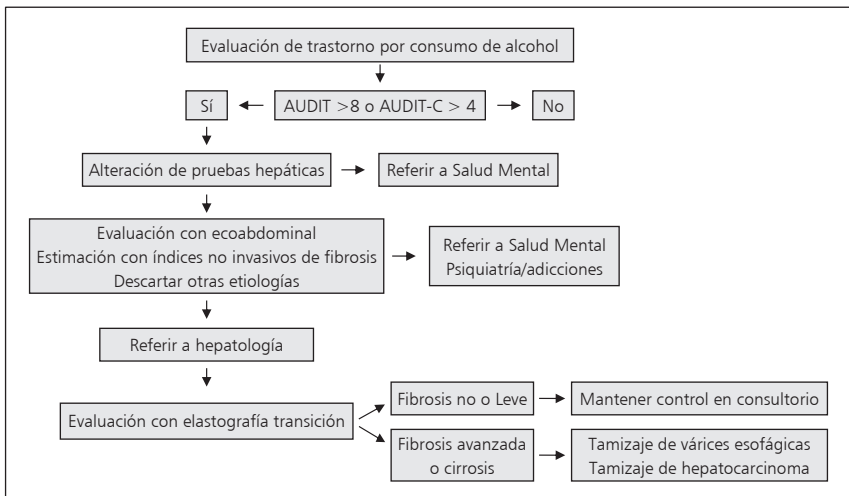


Figura 1. Diagnóstico y manejo de AUD y enfermedad hepática asociada al alcohol.

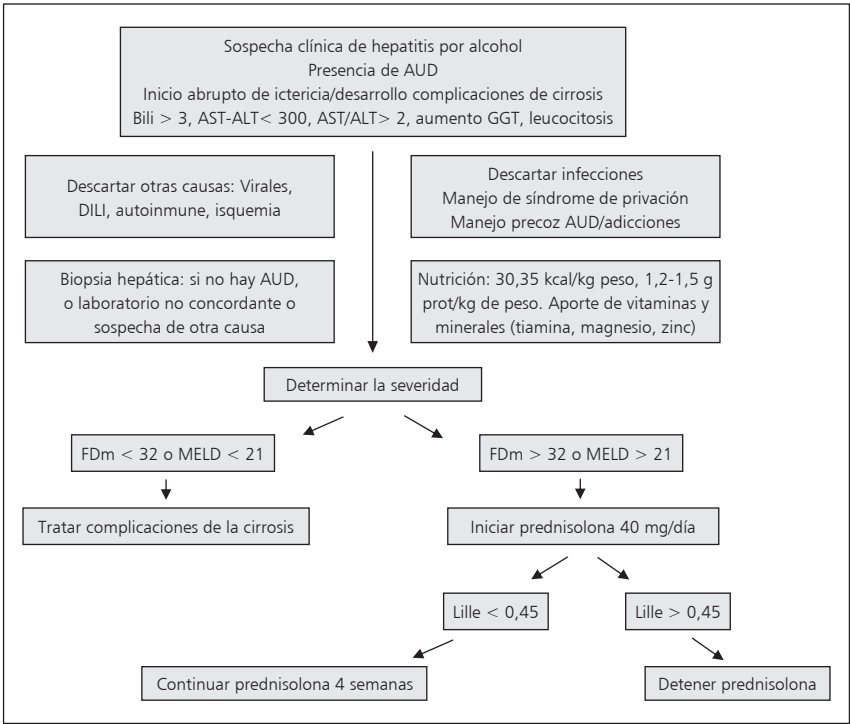


Figura 2. Tratamiento de la hepatitis asociada al alcohol.

que responden a corticoides, el determinante más importante de sobrevivencia a largo plazo es la abstinencia completa.

En los últimos años en el mundo y recientemente en nuestro país, se está considerando el trasplante de hígado temprano para pacientes altamente seleccionados y que no responden a la terapia médica.

Referencias

1. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>.
2. https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2019/03/COSTO-ALCOHOL_Actualizacio%CC%81n-2018_Informe.pdf.
3. <https://www.senda.gob.cl>
4. Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver. Ann Hepatol. 2019;18(3):518-535.

5. Avila M, Dufour JF, Gerbes A, et al. Recent advances in alcohol-related liver disease (ALD): summary of a Gut round table meeting. *Gut*. 2020;69(4):764-780.
6. Leclercq S, Stärkel P, Delzenne M, et al. The gut microbiota: A new target in the management of alcohol dependence? *Alcohol* 2019;74:105-111.
7. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C). *Arch Intern Med* 1998;158:1789-1795.
8. Thiele M, Stæhr Madsen B, Fuglsang Hansen J, et al. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients with Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology* 2018;154:1369-1379.
9. Altamirano J, Qiaoqi Qi, Choudhry S, et al. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020;5:31.
10. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175-194.

AUMENTO ASINTOMÁTICO DE LAS TRANSAMINASAS

Dres. Marta MacVicar F. y Juan Pablo Arancibia P.

Introducción

Las pruebas hepáticas o bioquímica hepática son un grupo de exámenes cuya alteración podrían indicar la presencia de lesión hepática e incluyen la bilirrubina, transaminasas, gamma-glutamil transferasa (GGT) y la fosfatasa alcalina.

Las transaminasas o aminotransferasas hepáticas son:

- Alanina aminotransferasas (ALT), antes llamada transaminasa glutámico pirúvica (GPT). Se encuentra principalmente en los hepatocitos, lo que la hace más específica del hígado, su elevación puede indicar hepatólisis, tiene una vida media en sangre de 47 h. Su función es catalizar la transferencia de un grupo amino de la alanina al ácido α -cetoglutárico dando lugar a piruvato y glutamato.
- Aspartato aminotransferasa (AST), antes llamada transaminasa glutámico oxalacética (GOT), es menos específica del hígado, ya que además de los hepatocitos, está presente en el tejido músculo esquelético, músculo cardíaco, riñón, cerebro, intestino, pulmón y eritrocito. Tiene una vida media de 17 h y su función es catalizar la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato, formándose L-glutamato y oxalacetato.

Las transaminasas no son un marcador de función hepática, como sí lo son el tiempo de protrombina (*International Normalized Ratio- INR*) o la albúmina, pero su elevación puede ser manifestación de lesión hepatocelular. Los valores normales que se utilizan de referencia en los laboratorios generalmente están sobreestimados, debido a la diferencia en la definición de población sana utilizadas en los controles. Un nivel de ALT normal es hasta 29 a 33 UI/L para los hombres y 19 a 25 UI/L para las mujeres. La ALT o AST elevada por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en población sin factores de riesgo identificables, se asocia con aumento de la mortalidad relacionada al hígado.

Entre el 1%-9% de las personas asintomáticas presenta alteraciones bioquímicas hepáticas. Más del 30% de los adultos con pruebas hepáticas alteradas tienen niveles normales al repetirlos (tiempo medio para reevaluar 17,5 días).

Debemos tener presente que el valor de las transaminasas no necesariamente es proporcional a la gravedad de la enfermedad hepática y como se mencionó previamente, la ALT es más específica del hígado, por lo tanto, una elevación aislada de la AST nos puede orientar a un origen extrahepático, como por ejemplo, elevación después de hacer ejercicio, enfermedad cardíaca, hemólisis, presencia de miopatías, etc.

El grado de elevación de ALT y AST sobre el LSN, la evaluación clínica del paciente y la persistencia en el tiempo, orientan al estudio que se debe realizar. Las recomendaciones se basan en opinión de expertos y no en protocolos de sociedades médicas basados en evidencia.

Cuando nos enfrentamos a un paciente con transaminasas elevadas debemos realizar una evaluación clínica completa, que debe incluir:

- Consultar dirigidamente por la realización previa de ejercicio físico.
- Antecedentes médicos: sobrepeso u obesidad, dislipidemia, diabetes, hipertensión arterial, presencia de enfermedades autoinmunes, historia de diarrea crónica, hipo o hipertiroidismo, infección por COVID-19, etc.
- Antecedentes de cirugías: ejemplo cirugía bariátrica, colecistectomía, etc.
- Consumo de fármacos, hierbas, productos para bajar de peso o suplementos alimentarios en los últimos 3 a 6 meses.
- Consumo de alcohol o drogas (orales o endovenosas).
- Cambio de pareja sexual o conductas sexuales de riesgo.
- Inmunizaciones.
- Transfusión de hemoderivados.
- Viajes.
- Antecedentes familiares de enfermedades hepáticas (independiente del consumo de alcohol), cirrosis, cáncer de hígado, enfermedades autoinmunes, hepatitis virales, etc.
- Examen físico: tatuajes, piercing, signos de insulinoresistencia, de enfermedades autoinmunes o signos de daño hepático crónico.
- Consultar por exámenes de laboratorio e imágenes antiguas que puedan servir de referencia para comparar.

Se debe evitar el consumo de alcohol y de cualquier hepatotóxico, evaluar presencia de síndrome metabólico, repetir las pruebas hepáticas a las 2 a 4 semanas y solicitar hemograma, albúmina, INR, perfil lipídico, bioquímico y ultrasonido abdominal.

En caso de:

- Signos de daño hepático crónico o hipertensión portal: realizar estudio etiológico completo y evaluar presencia de complicaciones (*ver capítulo de cirrosis y sus complicaciones*).
- Signos de hiper o hipotiroidismo: realizar pruebas tiroideas.
- Diarrea crónica: descartar enfermedad celíaca.
- Persistencia de elevación de las transaminasas < 2 a 5 veces el LSN: realizar Anti-VHC (virus hepatitis C), HBsAg (antígeno de superficie virus hepatitis B) y Anti-HBc (anticuerpo anti-Core de virus hepatitis B). En caso de sospecha de enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica (*Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease-MAFLD*) y ausencia de virus hepatotópicos, indicar estilo de vida saludable y repetir pruebas hepáticas a los 3 a 6 meses. Si persisten las alteraciones complementar el estudio con ANA (anticuerpos antinucleares), AMA (anticuerpos antimitocondriales), ASMA (anticuerpo antimúsculo liso), Inmunoglobulinas (Ig) A, G y M, hormona estimulante de tiroglobulina (*Tiroglobulin Stimulant Hormone-TSH*), tetra yodo tironina (T4) libre, ferritina, saturación de transferrina y ELISA del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Si el estudio no orienta a un diagnóstico, se puede solicitar alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina, cupruria de 24 h y derivar al hepatólogo.

- Persistencia de transaminasas > 5 veces el LSN: realizar Anti-VHC, HBsAg y Anti-HBc. Si el estudio de virus hepatótrofos es negativo realizar ANA, AMA, ASMA, IgA, IgG, IgM, TSH, T4 Libre, ferritina, saturación de transferrina, anticuerpos antitransglutaminasa, ELISA VIH; Si el estudio no orienta a un diagnóstico, solicitar alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina, cupruria de 24 h y derivar al hepatólogo.

Si no hay claridad diagnóstica o, si las transaminasas persisten elevadas por más de 6 meses, se sugiere realizar una biopsia hepática.

Las causas específicas de alteración de pruebas hepáticas serán evaluadas en los capítulos correspondientes, sin embargo, mencionaremos algunos aspectos clínicos o de laboratorio relevantes que pueden orientar al diagnóstico. Considerar que un paciente puede tener más de una enfermedad hepática, por ejemplo, MAFLD y enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol.

Causas frecuentes	Causas menos frecuentes	Causas infrecuentes
MAFLD Enf. hepática asociada al consumo de alcohol	Hepatitis autoinmune Hepatitis B Hepatitis C Lesión hepática inducida por fármacos (<i>Drug Induced Liver Injury-DILI</i>) o por hierbas (<i>Herbs Induced Liver Injury-HILI</i>)	Hemocromatosis Enfermedad de Wilson Déficit de alfa 1 antitripsina Otros

Causas frecuentes

MAFLD

Considerar en pacientes con sobrepeso u obesos, diabéticos o con síndrome metabólico, con imagen abdominal o elastografía hepática que evidencia esteatosis. ALT habitualmente mayor que AST en estadios iniciales y en general no sobrepasan las 300 UI/l. Habitualmente se pueden observar signos de insulinoresistencia en el examen físico.

Enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol

La cantidad de alcohol necesaria para provocar daño hepático no es igual en todas las personas, ya que influyen otros factores como la genética, el género, la desnutrición y otras enfermedades hepáticas concomitantes. En general, se ha establecido como perjudicial para las mujeres más de 20 g de alcohol diario y para hombres más de 30 g diarios. Orientan una relación AST/ALT mayor a 2 y GGT elevada.

Causas menos frecuentes

DILI/HILI (lesión hepática inducida por fármacos o hierbas)

Consultar por el consumo de fármacos, hierbas o suplementos los últimos 3 a 6 meses. Lideran la lista de hepatotóxicos la amoxicilina con ácido clavulánico, los

antiinflamatorios no esteroideos (AINES), nitrofurantoina, carbamazepina, antituberculosos, productos para bajar de peso o aumentar masa muscular. Ante la sospecha, se puede revisar la página web del LiverTox® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>).

Hepatitis B

Baja prevalencia en Chile. Historia de transfusión de hemoderivados antes de 1982, conductas sexuales de riesgo, uso de piercing y tatuajes. *Screening* con HBsAg y Anti-HBc.

Hepatitis C

Baja prevalencia en Chile. Historia de transfusión de hemoderivados antes de 1996, uso de drogas intravenosas. *Screening* con Anti-VHC o test rápidos y confirmación con PCR.

Enfermedad hepática de origen autoinmune

Mujer de mediana edad, IgG elevada, presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y antimúsculo liso (ASMA), orientan a hepatitis autoinmune. Prurito, IgM elevada y presencia de anticuerpos antimitocondriales positivos, orientan a colangitis biliar primaria (CBP).

Causas infrecuentes

Hemocromatosis

Poco frecuente en Chile. Historia familiar. Sospechar en pacientes con ferritina y saturación de transferrina elevadas.

Enfermedad de Wilson

Muy poco frecuente en Chile. Historia familiar. Solicitar ceruloplasmina, cupruria de 24 h y evaluación por oftalmólogo en búsqueda de anillos de Kayser Fleischer.

Déficit de alfa 1 antitripsina

Muy poco frecuente. Historia familiar. Enfisema pulmonar a edad temprana. Solicitar niveles de alfa 1 antitripsina.

Otras causas

Infecciones, como virus hepatitis A, virus Epstein Barr, herpes simple y citomegalovirus, pueden producir elevación importante de las transaminasas (> 10 veces el LSN) de forma asintomática, pero no persistente en el tiempo.

Elevación de las transaminasas de causa no hepática (habitualmente con AST > ALT)

- Rabdomiólisis, ejercicio, miopatías.
- Infarto al miocardio/miocarditis.

- Hipertiroidismo.
- Macro-AST.
- Hemólisis.
- Insuficiencia suprarrenal.

Conclusión

Las alteraciones asintomáticas de las transaminasas son frecuentes en la población general y es importante realizar una evaluación clínica acuciosa y repetir los exámenes a las 2 a 4 semanas para orientar nuestro estudio y tratamiento. Las causas más frecuentes de alteración persistente son MAFLD y enfermedad hepática relacionada al consumo de alcohol, sin embargo, es importante considerar otras etiologías como DILI/HILI, hepatitis virales (VHB y VHC), hepatitis autoinmune, hemocromatosis, entre otras. No olvidar realizar ecografía abdominal y tener en consideración elevación de transaminasas por causas extrahepáticas. En los casos en que no hay claridad diagnóstica con pruebas no invasivas, se recomienda una biopsia hepática.

Referencias

1. Oh RC, Husted TR. Causes and evaluation of mildly elevated liver transaminase levels. *Am Fam Physician*. 2011;84-89.
2. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35.
3. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6.
4. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109:950-966.
5. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73:202-209.
6. Tejos R, Padilla O, Pizarro M, et al. Niveles séricos de alanino-aminotransferasa en población chilena: análisis de los resultados de la encuesta nacional de salud 2009-2010. *Rev Med Chile* 2013;141(7):909-916.
7. Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, et al. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology*. 2020;72(5):1864-1872.
8. Lim AK. Abnormal liver function tests associated with severe rhabdomyolysis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(10):1020-1028.
9. Rubio-Tapia A, Murray JA. The Liver and Celiac Disease. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):167-176.

COMPLICACIONES DE CIRROSIS: ASCITIS, PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA Y SÍNDROME HEPATORRENAL

Dr. Francisco Barrera M.

Introducción

La cirrosis es una enfermedad compleja de alta letalidad. El presente capítulo trata sobre el diagnóstico y manejo de 3 de sus complicaciones: ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y síndrome hepatorenal (SHR).

I. Ascitis

Introducción / Definición

Se define ascitis como acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal (> 100 ml). La cirrosis representa el 80% de las causas de ascitis. Dentro de otras causas de ascitis destacan: carcinomatosis peritoneal, insuficiencia cardíaca, infecciones (en particular tuberculosis), patología renal (insuficiencia renal, síndrome nefrótico), quiloascitis, biliperitoneo. El 60% de los individuos cirróticos presenta ascitis en los primeros 10 años de evolución, frecuentemente como su primera manifestación clínica. La aparición de ésta tiene una importancia pronóstica, aumentando la mortalidad a 5 años de 25% a 50%.

Fisiopatología

El desarrollo de ascitis en el cirrótico está íntimamente relacionado con la presencia de hipertensión portal (HTP). En su generación participan 2 componentes:

1. Aumento de la resistencia al flujo hepático venoso

Determinado por un fenómeno estático (la distorsión de la arquitectura hepática relacionada con la cirrosis) y uno dinámico (a la vasoconstricción sinusoidal secundaria a la activación de células estrelladas).

2. Vasodilatación esplácnica con aumento de reabsorción de sodio y agua

Determinado por la liberación de diversos mediadores vasodilatadores en el territorio esplácnico que generan un aumento de flujo sanguíneo hacia el territorio portal y una disminución del volumen circulante efectivo. Esto se compensa inicialmente con un aumento del gasto cardíaco y de la retención de agua y sodio a través de la activación del sistema simpático (SS), el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y hormona antidiurética (ADH).

La combinación de la retención sistémica de agua y sodio y el aumento de la presión hidrostática capilar (PHC) en el territorio esplácnico, determinan extravasación de agua y sodio hacia el intersticio y cavidad peritoneal, generando la ascitis.

Manifestaciones clínicas

La ascitis leve puede ser asintomática y difícil de pesquisar al examen físico por lo que requiere apoyo con estudio de imagen. La ascitis de mayor volumen (> 2 L), es más manifiesta con aumento del perímetro abdominal, discomfórt, edema de extremidades, y en casos severos dificultad para alimentarse, disnea y dolor lumbar. La etiología y semiología de la ascitis se resume en Tabla 1.

Tabla 1. Descripción de ascitis según severidad

Severidad	Volumen de ascitis	Manifestación clínica
Grado 1	< 1 L	Asintomática. Hallazgo de estudio de imagen
Grado 2	2-6 L	Aumento de diámetro abdominal con discomfórt. Matidez en flancos. Matidez desplazable. Signo de la ola
Grado 3	> 10 L	Abdomen abultado, pared tensa, matidez difusa, ombligo evertido, presencia de hernias abdominales.

Diagnóstico

Una vez diagnosticada la ascitis, lo ideal es el análisis del líquido ascítico para cumplir 2 objetivos fundamentales:

1. Determinar si la ascitis es consecuencia de HTP

Esto se realiza mediante la estimación del gradiente entre albúmina sérica y ascítica (GASA): $GASA = \text{albúmina sérica (g/dL)} - \text{albúmina en líquido ascítico (g/dL)}$. Cuando el GASA es $> 1,1$ se estima que la ascitis es dependiente de HTP y como primera posibilidad secundaria a cirrosis. Otras causas con GASA bajo incluyen síndrome Budd-Chiari, trombosis portal e insuficiencia cardíaca derecha.

2. Determinar si existe una complicación de la ascitis, en particular la presencia de una PBE

Para esto es relevante medir: recuento celular con análisis diferencial, proteínas totales, lactato deshidrogenasa, glucosa e incluir un cultivo en botella de hemocultivo. La interpretación de estos exámenes se detalla en el capítulo de PBE.

Se recomienda estudiar el líquido ascítico en pacientes con ascitis en los siguiente casos:

1. Ascitis de reciente aparición o progresión de ascitis a pesar de tratamiento
2. Todo paciente cirrótico hospitalizado (prevalencia de PBE de 10%-20%).
3. Sospecha de PBE (encefalopatía, fiebre, aumento de ascitis, dolor abdominal, diarrea, hemorragia digestiva, deterioro de función hepática o renal).

Tratamiento

En el caso de pacientes cirróticos, el tratamiento de la ascitis dependerá de su severidad.

Manejo inicial

Si bien la primera indicación consiste en restringir la ingesta de sodio a < 2 g/d, la mayoría de las veces se requiere adicionalmente uso de diuréticos. En ascitis moderada, sin edema periférico se puede iniciar espironolactona 50 mg cada día. En ascitis moderada a severa o edema periférico se recomienda inicio de espironolactona 100 mg/d asociada a furosemida 40 mg/d. En sujetos con función renal límite, potasio elevado o añosos se inicia con dosis más baja de espironolactona 50 mg/d y furosemida 20 mg/d. La dosis se debe titular de acuerdo a la magnitud del cambio de peso y la diuresis diaria.

Los objetivos de tratamiento son: ascitis sin edema periférico \rightarrow descenso de peso $\leq 0,5$ kg por día; ascitis con edema periférico \rightarrow descenso de peso ≤ 1 kg por día

Los pacientes deben ser monitorizados con función renal y electrolitos. En caso de deterioro de la función renal, hiponatremia severa, hiperkalemia o encefalopatía se debe considerar disminuir o suspender los diuréticos.

Ascitis refractaria y ascitis intratable con diuréticos

Definiciones: 1) *Ascitis refractaria a diuréticos*: a aquella ascitis que no responde a dosis máximas de diuréticos (espironolactona 400 mg y furosemida 160 mg); 2) *Ascitis intratable con diuréticos* la que presenta efectos adversos a diuréticos que impiden llegar a dosis de diuréticos efectivas (hiponatremia, hiperkalemia, falla renal, encefalopatía).

En ambos casos se debe confirmar buena adherencia a la dieta hiposódica. Esto puede evaluarse con medición sodio urinario de 24 h (el cual debería ser < 78 mEq/L) o relación Na^+/K^+ en muestra de orina aislada (debería ser < 1).

1. Paracentesis evacuadora seriada

Consiste en evacuaciones periódicas de ascitis. Éstas deben realizarse con aporte de albúmina en dosis de 6-8 g por cada litro extraído para evacuaciones superiores a 5 litros para evitar la disfunción circulatoria asociada a paracentesis. Este método se asocia a desnutrición proteica por disminución de ingesta y pérdida de proteínas en ascitis extraída.

2. El shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS)

Consiste en la instalación por vía transyugular de un stent que comunica la vena suprahepática derecha con la rama derecha de la porta, lo que disminuye drásticamente la presión portal. Las complicaciones más importantes del TIPS son encefalopatía, disfunción cardíaca por hipervolemia y disfunción hepática. El uso de TIPS recubiertos ha reducido la trombosis del shunt como complicación. Se consideran buena alternativa en cirróticos con *score* Child-Pugh A o B, puntaje MELD < 18 , sin evidencias ecográficas de disfunción cardíaca ni antecedente de encefalopatía recurrente o refractaria. En este grupo, el TIPS ha demostrado disminuir la tasa de hospitalizaciones y aumentar la supervivencia libre de trasplante a 1 año, sin aumentar la encefalopatía.

3. Trasplante hepático

Los sujetos con ascitis refractaria deben ser enlistados para trasplante, dado que presentan un 50% de supervivencia al año sin trasplante.

Otras terapias farmacológicas como midodrina, vaptanes y uso de bombas implantables extractoras de ascitis hacia vía urinaria (*alfapump^{MR}*) no han demostrado clara utilidad a la fecha. Recientemente se ha descrito que la infusión semanal de albúmina (40 g bisemanal por 2 veces y luego semanal) podría ser de utilidad en pacientes con ascitis de difícil manejo. Aún falta validar estos datos y determinar el subgrupo de mayor beneficio.

II. Peritonitis bacteriana espontánea

Introducción / Definición

Se define PBE la infección del líquido ascítico en un paciente cirrótico, sin evidencia de un foco infeccioso intraabdominal ni perforación de víscera hueca. Éstas representan el 33% de las infecciones en el cirrótico y tiene una prevalencia de 3,5% en cirróticos ambulatorios, y 20% en cirróticos hospitalizados. La recurrencia de PBE sin profilaxis es de 70% anual. El desarrollo de una PBE se asocia a una supervivencia al año de 38%.

Etiopatogenia

La PBE se produce por la translocación de bacterias desde el lumen intestinal a circulación sistémica y líquido ascítico. Este fenómeno se produce por factores propios de la cirrosis como sobrecrecimiento bacteriano, alteración en la barrera intestinal, y una reducción en la capacidad de opsonización y función de macrófagos y polimorfonucleares (PMN) en el líquido ascítico.

Manifestaciones clínicas

La PBE puede ser asintomática, o bien asociarse a dolor abdominal, diarrea, íleo, fiebre, calofríos, encefalopatía hepática, insuficiencia renal o hemorragia digestiva. Hasta el 50% de cirróticos con hemorragia digestiva pueden tener PBE, por lo que siempre deben recibir terapia antibiótica preventiva y punción diagnóstica.

Diagnóstico

El diagnóstico de PBE se realiza con punción ascítica. Ésta debe realizarse, aunque el paciente presente un INR alterado y/o plaquetopenia dado su baja tasa de complicación (< 1%) y la mortalidad aumenta en 3,3% por cada hora de retraso en el diagnóstico.

De acuerdo con los resultados los diagnósticos pueden ser:

1. *PBE*: Ascitis dependiente de hipertensión portal (GASA > 1,2) con recuento de PMN mayor a 250/uL, en ausencia de peritonitis bacteriana secundaria.
2. *Bacterioascitis*: Ascitis dependiente de HTP, con cultivo positivo, pero con recuento < 250 PMN/uL. En pacientes asintomáticos puede no tratarse y hacer punción control para ver si evoluciona a PBE.
3. *Peritonitis bacteriana secundaria (PBS)*: Secundaria a infección intraabdominal o perforación de víscera hueca. Se sospecha si presenta dos o más de los siguientes criterios: proteínas totales > 1,5 g/dL, glucosa < 50 mg/dL o LDH mayor al límite superior sérico máximo.

Manejo / Tratamiento

Manejo del episodio

El tratamiento de la PBE consiste en antibióticos (cefalosporina de 3ª generación como ceftriaxona) por 7 días e infusión de albúmina 1,5 g/kg el día 1 y 1 g/kg el día 3 para prevenir disfunción circulatoria y síndrome heparorrenal (SHR). En sujetos con infecciones asociadas a atención de salud o nosocomiales debe considerarse presencia de gérmenes multirresistentes y tratar con antibióticos de segunda línea según microbiología local (ej.: piperacilina/tazobactam o carbapenémicos). En caso de dudas en respuesta clínica se puede realizar una segunda punción a las 48 h de tratamiento que debe demostrar una reducción a menos del 25% del valor inicial de PMN. Si esto no ocurre se debe sospechar resistencia antibiótica o PBS.

Profilaxis secundaria

Dado su alta tasa de recurrencia, se sugiere que todo paciente con PBE quede con profilaxis antibiótica secundaria con norfloxacino 400 mg/d, ciprofloxacino 500 mg/d o cotrimoxazol forte 1 comp./día mientras tenga ascitis clínica. Evitar el uso de inhibidores de bombas de protones también reduce la recurrencia.

Profilaxis primaria

Se recomienda en cirróticos con proteínas totales de líquido ascítico < 1,5 g/dL y cirrosis Child-Pugh B o C + bilirrubina elevada (> 3 mg/dL), hiponatremia (< 130 mEq/dL) o disfunción renal (> 1,2 mg/dL).

III. Síndrome heparorrenal

Introducción

Se define como SHR la disfunción renal que se induce a consecuencia de fenómenos hemodinámicos derivados de la HTP. El SHR se asocia a supervivencia promedio sin tratamiento de 2 semanas en SHR tipo 1 y de 6 meses en SHR tipo 2. El tratamiento actual, y en particular, el trasplante hepático ha permitido cambiar este panorama.

Fisiopatología

El SHR se produce secundario al fenómeno hemodinámico derivado de la vasodilatación esplácnica propia del cirrótico con HTP. Este proceso determina un estado de subllenado (*underfilling*) del territorio arterial sistémico, que es compensado por un aumento del gasto cardíaco y de mediadores vasoactivos que inducen vasoconstricción y retención de sodio (RAA, SS y ADH). Con la progresión de la HTP, este sistema compensatorio se ve sobrepasado, se reduce el gasto cardíaco y se produce una vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular, determinando una caída de la filtración glomerular.

Manifestaciones clínicas

El SHR se presenta en sujetos con cirrosis descompensada, con presencia de ascitis, edema, hiponatremia, frecuentemente encefalopatía y oliguria. Frecuentemente

el SHR se gatilla por un factor descompensante como una infección, deshidratación, exceso de terapia diurética o episodio de sangrado digestivo.

Diagnóstico

El SHR representa sólo el 30% de injurias renales agudas en cirróticos. Dentro de otras causas destacan la falla prerrenal, la necrosis tubular aguda (NTA), las glomerulopatías (membranoproliferativa en hepatitis B y por crioglobulinas en hepatitis C, nefropatía por IgA en cirrosis), y las secundarias a fármacos o a sepsis. Establecer un diagnóstico correcto es fundamental para el correcto manejo del SHR. Para descartar otras causas se sugiere aportar una volemicación apropiada con albúmina, excluir la exposición a un agente nefrotóxico directo (ej: AINEs, medio de contraste, aminoglucósidos), y realizar una evaluación con un sedimento de orina que no muestre signos de glomerulopatía o tubulopatía (hematuria, proteinuria significativa o cilindros celulares) y una imagen que descarte un factor posrenal y elementos de insuficiencia renal crónica. El uso de marcadores de daño tubular agudo como la gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalina (NGAL) podría ayudar en el diagnóstico diferencial de SHR con NTA.

Clásicamente el SHR se clasifica en 2 tipos:

SHR tipo 1

Se define con aumento de creatinina $> 2,5$ mg/dL en menos de 2 semanas.

SHR tipo 2

Se define como aumento lento y gradual de creatinina a $> 1,5$ mg/dL o a un *clearance* de creatinina menor a 40 mL/min.

Clasificación actual SHR

En 2015 se actualizaron los criterios diagnósticos acorde con los criterios KDIGO, los cuales permiten un diagnóstico y tratamiento precoz, mejorando las posibilidades de respuesta. En este consenso se define:

Injuria renal aguda (IRA)

Aumento de creatinina en más de 0,3 mg/dL en 48 h o aumento en $> 50\%$ del valor basal en los últimos 7 días.

Etapificación de IRA

- IRA etapa 1: aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dL o en 1,5-2 veces valor basa.
- IRA etapa 2: aumento de creatinina en 2-3 veces el valor basal.
- IRA etapa 3: aumento de creatinina en > 3 veces el valor basal con un aumento agudo de $\geq 0,3$ mg/dL o requerimiento de diálisis.

Manejo / Tratamiento

El tratamiento del SHR depende del grado de injuria renal.

IRA etapa 1

Remover y/o tratar cualquier elemento de injuria renal, disminuir o suspender dosis de diuréticos e hidratación en caso de hipovolemia.

IRA etapa 2 o 3

Remover y/o tratar cualquier elemento de falla renal, suspender los diuréticos y volemiar con albúmina 1 g/kg de peso por 2 días. En caso de ausencia de respuesta o progresión de falla renal se debe iniciar protocolo de vasoconstrictores y albúmina.

Protocolo de vasoconstrictores y albúmina

La terlipresina (análogo vasopresina) es el vasoconstrictor más recomendado. Se usa en dosis inicial de 1 mg cada 6 h y titular cada 3 días hasta dosis máxima de 2 mg cada 4 h. Su uso mediante bomba de infusión continua ha permitido reducir dosis (de dosis promedio de 3,5 mg/d a promedio 2,2 mg/d), y efectos adversos. Esto último es relevante, dada la alta tasa de efectos adversos incluyendo edema pulmonar agudo, arritmias, isquemia mesentérica; determinando la suspensión hasta en el 20% de los casos. La terlipresina siempre debe asociarse a infusión de albúmina en dosis de 1 mg/kg en día 1 y luego 20-40 mg/d. Se recomienda su uso monitorizado con vigilancia estrecha de volemia. La tasa de respuesta a este protocolo se estima en 30%-50% de mejoría significativa de función renal y 25%-35% reversión del SHR.

También se han usado otros vasoconstrictores como noradrenalina (en dosis de 0,5-3 mg/h), midodrina y octreotide, sin embargo su tasa de respuesta es significativamente menor comparada con terlipresina.

Otros tratamientos

Otros tratamientos que se han intentado es el uso de TIPS, sin embargo, la mayoría de las veces está contraindicado por la gravedad de los pacientes. La terapia de reemplazo renal es una buena estrategia en pacientes que no responden tratamiento a farmacológico en espera a trasplante hepático.

Trasplante hepático

El mejor tratamiento del SHR es el trasplante hepático, dada la gravedad de esta complicación y su la alta tasa de recurrencia. Si la falla renal es de más de 4 semanas de duración debe plantear el trasplante de hígado y riñón.

Referencias

1. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, García-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Rep.* 2020;2:100122.
2. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2018;391:2417-2429.
3. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in

- asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology*. 2003;37:897-901.
4. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021;70:9-29.
 5. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2019;70:319-333.
 6. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J. Hepatol*. 2015;62:968-974.
 7. Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int*. 2018;38:1891-1901.
 8. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, et al. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology*. 2020;71:600-610.

– COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS: HEMORRAGIA DIGESTIVA VARICEAL Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA –

Dr. Álvaro Urzúa M.

Hemorragia digestiva variceal

Introducción

Las várices gastroesofágicas (VGE) son colaterales portosistémicas (CPS), que se desarrollan como consecuencia de hipertensión portal (HTPortal). Al momento del diagnóstico, 30%-40% de los cirróticos las tendrán; en aquellos que no las presentan la tasa de desarrollo es 7%-8% anual. La hemorragia digestiva alta variceal (HDAV) ocurre a una tasa de 10%-15% anual y tiene aún un alta mortalidad (10%-25%) precoz.

Epidemiología nacional

Un estudio reciente de hemorragia digestiva en un centro universitario de Chile, que incluyó 69 cirróticos con hemorragia variceal, mostró una mortalidad intrahospitalaria tan elevada como lo descrito en otros países, correspondiente al 13% en los pacientes estudiados.

Etiopatogenia

La presión portal está determinada por el producto de 2 factores: el flujo esplácnico, que determina el flujo portal y la resistencia intrahepática al paso de la sangre por el sistema portal. En la cirrosis hay aumento de la resistencia intrahepática, dado por un componente estructural determinado por la fibrosis y nódulos de regeneración y un componente funcional manifestado por el aumento del tono vascular intrahepático. Esto, asociado al aumento del flujo esplácnico, condiciona HTPortal, que finalmente ocasionará el desarrollo de CPS. Su desarrollo es frecuente en el esófago distal, debido a la dilatación y flujo reverso en la vena gástrica izquierda, afluente de la porta. El grado de HTPortal se puede estimar con el cálculo del gradiente venoso de presión hepática (GVPH), que corresponde al diferencial entre la presión de la vena porta y cava inferior. En cirróticos se evalúa mediante la medición de la presión en venas suprahepáticas. El aumento del GVPH ≥ 10 mmHg corresponde a la hipertensión portal clínicamente significativa y marca el punto donde la aparición de várices se hace más probable.

Fisiopatología

El riesgo de sangrado de las VGE depende del grado de tensión que se genera, lo que depende de la presión (GVPH), su radio (tamaño) y grosor (presencia de puntos rojos), según muestra la fórmula:

$$\text{Tensión pared váriz} = \frac{\text{Presión (GVPH)} \times \text{radio (tamaño)}}{\text{Grosor de la pared (puntos rojos)}}$$

El aumento de tamaño o de la GVPH (> 12 mmHg) o la disminución de grosor de

la pared, desencadenan hemorragia. La insuficiencia hepática también juega un rol; siendo el sangrado más frecuente en Child C y MELD más elevado.

Manifestaciones clínicas

La clínica es similar a hemorragia digestiva no variceal, aunque la hematemesis es más frecuente. En cirrosis descompensada sin causa, siempre se debe descartar HDAV como evento gatillante.

Diagnóstico

El diagnóstico es endoscópico. La certeza es presencia de várices con sangrado activo o con estigmas de sangrado reciente (tapón de fibrina). Si se pesquisan várices sin otra causa de sangrado, se debe asumir a éstas como la causa de la hemorragia y proceder a su tratamiento.

Tratamiento

El manejo de un episodio de HDAV en su fase aguda tiene cuatro objetivos:

1. Estabilización hemodinámica y corrección cauta de la hipovolemia, con expansores de volumen y/o hemoderivados.
2. Diagnóstico de hemorragia variceal y detención del sangrado activo.
3. Tratamiento oportuno de las complicaciones asociadas al episodio.
4. Prevención del resangrado.

El objetivo 1 es discutido en *capítulo de hemorragia no variceal*. Es importante no “sobre volemiar” por riesgo de aumento de presión portal. Sólo transfundir glóbulos rojos en pacientes con Hb < 7-8 g/dL y plaquetas en presencia de sangrado activo y valores < 50.000/uL.

2. Diagnóstico de hemorragia variceal y detención del sangrado activo

El diagnóstico se realiza mediante endoscopia digestiva alta. El tratamiento es farmacológico y endoscópico.

- a. **Tratamiento farmacológico:** Se utilizan análogos de vasopresina (terlipresina) y somatostatina con sus análogos (octetide). En nuestro país lo más utilizado es terlipresina; se utiliza en bolo EV de 1-2 mg c/4 h por 24-48 h para control de sangrado y luego 1 mg c/4-6 h para prevenir resangrado, por 2 a 5 días. Debido a su efecto vasoconstrictor, se deben monitorizar eventos isquémicos y arritmias. El uso en infusión prolongada, permite uso de menor dosis con menos efectos adversos. Además, por ser análogo de vasopresina, puede provocar hiponatremia; por lo mismo se debe monitorizar la natremia.
- b. **Tratamiento endoscópico:** Se debe realizar entre 6-12 h desde la consulta. La ligadura con bandas elásticas es el tratamiento de elección de las esofágicas. En várices gástricas, el tratamiento dependerá del tipo de várices según clasificación de Sarin; las gastroesofágicas tipo GOV-1 (extensión hacia curvatura menor) se tratan con ligadura. En las GOV-2 (extensión hacia curvatura mayor) y gástricas aisladas IGV-1 (de fondo gástrico) e IGV-2 (ectópicas de otras zonas del estómago), la obturación con cianocrilato es la elección para el tra-

tamiento agudo, aunque en los últimos años se han desarrollado otras técnicas como BRTO (Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) o BO-EIS (balloon-occluded endoscopic injection sclerotherapy), con buenos resultados en hemostasia y mortalidad.

En pacientes con HDAV considerados de alto riesgo de resangrado precoz, definido como Child B con sangrado activo o Child C (< 13 puntos) el uso de TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) preventivo (*preemptive TIPS*) ha demostrado en estudios aleatorizados y de vida real, disminuir el resangrado y la mortalidad (en especial para Child C). En pacientes que presenten recurrencia del sangrado posendoscopia, se puede intentar un segundo tratamiento endoscópico, aunque debido a la alta mortalidad (30%-50%), se debe considerar TIPS, que ahora será de rescate. Si no hay disponibilidad de TIPS o hay sangrado masivo inicial sin disponibilidad de endoscopia, el balón de Sengstaken-Blakemore logra hemostasia hasta en 90% de los casos; siendo su principal problema la alta tasa de complicación de su instalación. Más recientemente se ha descrito la instalación de stents esofágicos como terapia puente, los cuales tienen menos complicaciones y pueden ser utilizados por hasta 10 a 14 días. En los pacientes, que ninguno de los tratamientos ha dado resultado, se puede plantear *shunt* quirúrgico si la función hepática es adecuada (Child A), situación cada vez menos frecuente, o el trasplante hepático.

3. Tratamiento oportuno de las complicaciones asociadas al episodio

Las infecciones son la principal complicación no hemorrágica y se asocian a mortalidad. Hasta un 50% de los pacientes desarrollarán alguna infección durante la hospitalización. Se debe iniciar precozmente antibióticos (ATB) profilácticos. El objetivo es prevenir cualquier infección, no sólo la peritonitis bacteriana espontánea. Además, los ATB disminuyen resangrado y mortalidad. El antibiótico de elección es ceftriaxona por 7 días. Otras medidas generales incluyen la prevención de la encefalopatía hepática (EH), uso de tiamina en alcohólicos y la monitorización de alteraciones hidroelectrolíticas como la hipokalemia e hipofosfatemia.

4. Prevención del resangrado (*profilaxis secundaria*)

La elección es terapia combinada: erradicación de várices esofágicas con ligaduras asociado a betabloqueadores no selectivos (BBNS). En el caso de várices gástricas GOV-2 o gástricas aisladas, la terapia de elección es obturación con cianocrilato o técnicas de radiología intervencional asociado a BBNS. Se deben completar los protocolos de erradicación posterior al primer evento hemorrágico. La tasa de recurrencia de las várices esofágicas es de 90%, por lo que, lograda la erradicación, se debe mantener seguimiento endoscópico de por vida. En cuanto al BBNS a utilizar, en profilaxis secundaria, propranolol es la elección debido a su mayor evidencia y mejor perfil de seguridad en pacientes descompensados, en los que hay más vasodilatación que puede empeorar con uso de carvedilol, sin embargo, sabemos que este último logra mayor disminución del GVPH y logra rescatar a parte de los no respondedores hemodinámicos a propranolol. Si el paciente no tiene contraindicación (hipotensión, hiponatremia, falla renal), se podría intentar carvedilol.

Prevención del sangrado en várices esofágicas (profilaxis primaria)

Antes de que ocurra, lo más importante es prevenir el sangrado. La recomendación clásica es que pacientes con várices del alto riesgo, es decir grandes o con puntos rojos y pacientes con mayor grado de insuficiencia hepática (Child B o C), reciban profilaxis primaria de sangrado con BBNS o ligadura de várices. En aquellos pacientes con várices pequeñas con signos de riesgo, el BBNS es la elección. Si las várices son grandes, si bien BBNS o ligadura son la recomendación clásica, la literatura actual recomienda a los BBNS, en particular al carvedilol como la elección, debido a menor riesgo de complicaciones *versus* la ligadura, demostrado en metaanálisis en red reciente y también por su rol en prevenir todo tipo de descompensaciones de la cirrosis más allá de la hemorragia (estudio PREDESCI).

Encefalopatía hepática

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o *shunt* portosistémicos, que presenta diversas manifestaciones neurológicas y/o psiquiátricas, que van desde alteraciones subclínicas al coma. El 10%-15% de los cirróticos tienen EH al momento del diagnóstico y 30%-45% la desarrollaran en algún momento de su evolución.

Epidemiología nacional

No existe mucha evidencia nacional de la prevalencia o impacto de encefalopatía hepática en cirrosis.

Etiopatogenia y clasificación

La EH se puede presentar en: Falla hepática fulminante (tipo A), *shunt* portosistémicos con o sin enfermedad hepática (tipo B) y cirrosis (tipo C).

La cirrosis es la principal causa. La clasificación de Wes Haven, que divide la encefalopatía en 4 grados, ha sufrido modificaciones debido a su gran variabilidad interobservador. Se utilizan ahora los términos EH manifiesta o evidente (“overt”) que engloba toda la EH \geq grado II y EH encubierta (“covert”) que engloba a la EH grado I y la EH mínima (EHm). La Tabla 1 resume la clasificación actual.

Además, podemos subclasificar la EH según:

- Temporalidad: (i) Episódica; (ii) Recurrente (cuando ocurre dentro de un período de menos de 6 meses); Persistente (alteraciones de comportamiento persistentes).
- Factores precipitantes: (i) No precipitada; (ii) Precipitada. En los casos de episódica, casi siempre existe un factor precipitante que se debe buscar, consignar y tratar.

Fisiopatología

La fisiopatología de la EH es compleja y no completamente dilucidada, pero en los últimos años han aparecido nuevos actores, en particular el rol de microbioma y eje intestino-cerebro, sarcopenia y el rol de los *shunt* portosistémicos.

Tabla 1. Clasificación de EH según Wes Haven modificada

Grado		Caracterización clínica simplificada	Tip para diagnóstico
Encubierta ("Covert")	EHm	Alteraciones neuropsicológicas Clínicamente no evidenciable	Tests: PHES: Muy validado Stroop Test: Buena correlación con PHES; Disponible en App
	Grado 1	Orientado en tiempo y espacio, pero con compromiso cognitivo sobre todo evidente para los cuidadores/familiares	Inversión ciclo sueño-vigilia
Evidente ("Overt") (asterixis y/o desorientación témporo-espacial)	Grado 2	Desorientado en tiempo	Aparece asterixis
	Grado 3	Desorientado en espacio	Somnolencia o estupor, pero aún responde a estímulos
	Grado 4	Coma	Sin respuesta a estímulo doloroso

1. Amonio

Rol central en la fisiopatología. Principal fuente es el tracto gastrointestinal. En condiciones normales el hígado lo metaboliza a glutamina, pero en la cirrosis existe insuficiencia hepática que impide su *clearance*, *shunt* portosistémicos que permiten que llegue directamente a la circulación central y sarcopenia que afecta el ciclo de la urea. El daño ejercido es multifactorial y se puede resumir en: edema celular cerebral (astrocitos lo metabolizan a glutamina; neuroinflamación (disfunción de neutrófilos); estrés oxidativo y disfunción mitocondrial; alteración de permeabilidad de barrera hematoencefálica (impide salida de glutamina).

2. Micobioma y eje intestino-cerebro

El rol del eje intestino-cerebro en la EH es evidente hace años (efecto de la lactulosa) y área de gran estudio. Estudios taxonómicos muestran que algunas familias proteobacteria que producen amonio o citoquinas inflamatorias están aumentadas en los cirróticos.

3. Sarcopenia

Se asocia a disminución del metabolismo del amonio y mayor EH.

4. Shunt portosistémicos

Publicaciones recientes relacionan su presencia y diámetro con mayor riesgo de EH y mortalidad independiente de la función hepática, y son además un blanco terapéutico, sobre todo en pacientes con función hepática más conservada (*ver sección tratamiento*).

Manifestaciones clínicas

1. Encefalopatía encubierta

- EH mínima: Su evaluación requiere de uso de test específicos. El PHES es uno de los más validado. Más recientemente se ha validado el Stroop test, con excelente correlación con el PHES (AUROC 0.89). Además, se encuentra disponible como App (EncephalApp Stroop). Un reciente estudio en un centro universitario de nuestro país, comprobó un buen valor predictivo negativo de 0,95 para EHm.
- Grado 1: *Ver tabla 1.*

2. Encefalopatía evidente: *Ver tabla 1.*

Diagnóstico

Es clínico basado en las manifestaciones descritas. En casos sin factores precipitantes, el diagnóstico es más difícil. Un escenario complejo son los alcohólicos, en los que es difícil diferenciar el síndrome de privación de la EH. La respuesta terapéutica a laxantes ayuda a diferenciar. En caso de dudas pueden ayudar:

- EEG: No es específico de EH y el patrón puede aparecer en otras encefalopatías, pero ayuda a descartar otras causas de compromiso de conciencia (ej.: *status convulsivo versus EH*).
- Neuroimágenes: Descartan otras causas de alteración neurológica. La resonancia puede mostrar depósitos de manganeso asociado o no a manifestaciones extrapiramidales.

Rol de la medición de amonemia: Más importante en la falla hepática fulminante que en la cirrosis, aunque tienen buen valor predictivo negativo (0.81) de EH en cirróticos con EH evidente. Niveles elevados de amonio se asocian a menor supervivencia libre de trasplante.

Tratamiento

1. General

- *Manejo del compromiso de conciencia:* En casos de EH > grado III o GCS < 8 se debe plantear la intubación para protección de vía aérea.
- *Neuroimagen:* Indicada si primer episodio de EH evidente, focalidad al examen físico, cefalea, historia de caída o convulsiones.
- *Identificar y corregir factor precipitante:* Muy frecuente es la falta de adherencia al tratamiento. Se debe tratar la constipación, suspender diuréticos, tratar trastornos hidroelectrolíticos, tratar infecciones y buscar hemorragia.

2. Tratamiento específico

- *Laxantes osmóticos:* Lactulosa. Su efecto es mediante aumento del tránsito intestinal y cambio del pH. Reduce producción y aumenta excreción y disminución de absorción del amonio. Dosis inicial: 10-20 ml cada 8-12 h, pero sin límites de dosis y con objetivo de lograr 2-3 deposiciones blandas (mayor número en algunos

pacientes). Efectos adversos: diarrea, que puede desencadenar deshidratación y mayor EH, distensión abdominal y disgeusia.

- *Otros laxantes*: En nuestro medio se ha extendido mucho el uso de soluciones de polietilenglicol (PEG). Existen pocos estudios aleatorizados, pero en la práctica vemos que pacientes intolerantes a lactulosa tienen buena respuesta y pocos efectos adversos.
- *Antibióticos no absorbibles*: Rifaximina. Algunos estudios demuestran que la terapia combinada de lactulosa + rifaximina en primer episodio tiene mayor efectividad en resolución de EH y reducción de mortalidad. Sin embargo, el estándar sigue siendo lactulosa como primera línea y rifaximina para los casos de recurrencia. La dosis es 400 mg cada 8 h. Dosis más bajas se podrían utilizar, pero faltan más estudios.
- *Embolización de shunts portosistémicos*: En EH persistente de difícil manejo la embolización de shunt puede ser efectiva. Candidato ideal es paciente con MELD < 11, shunt único predominante y que no sea candidato a trasplante o se defina terapia como puente a éste.
- *Tratamientos en los que falta evidencia*: Probióticos, aminoácidos de cadena ramificada, L-ornitina L-aspartato (LOLA), sistemas de diálisis con albúmina.
- *Profilaxis de recurrencia de EH (profilaxis secundaria)*: La terapia estándar es lactulosa + rifaximina, ya que es segura y no sólo disminuye nuevos episodios y hospitalizaciones, sino que se asocia a menor mortalidad.
- *Trasplante hepático*: En nuestro país, pacientes no respondedores a terapias mencionadas pueden ser considerados para trasplante, aunque su MELD sea menor a 15.

Referencias

1. Pinto C, Parra P, Magna J, et al. Hemorragia digestiva alta variceal y no variceal: mortalidad intrahospitalaria y características clínicas en un hospital universitario (2015-2017). *Rev Med Chile* 2020;148:288-294.
2. Urzúa A, García-Pagan JC. Hemorragia digestiva variceal. En: A. Riquelme, ed., *Gastroenterología y Hepatología clínica*, 3.ª ed. Santiago: Editorial Mediterráneo Ltda., 2020; pág. 403-417.
3. Sharma M, Singh S, Desai V, et al. Comparison of Therapies for Primary Prevention of Esophageal Variceal Bleeding: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Hepatology*. 2019;69:1657-1675.
4. Villanueva C, Albillos A, Genesà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393:1597-1608.
5. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65:310-335.
6. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020;73:1526-1547.

7. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60:715-735.
8. Araneda G, Poniachik R, Freundlich A, et al. Diagnóstico de la Encefalopatía Hepática Mínima con programa. *Gastroenterol. latinoam* 2016;27:Supl. 2.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA E INFECCIONES EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

Dres. Francesca Gorziglia C. y Gabriel Mezzano P.

Generalidades

En términos generales, la cirrosis puede ser clasificada en estado compensado o descompensado. En el primero, los pacientes no han desarrollado complicaciones propias de la enfermedad y tienen una media de vida de 12 años; por otro lado, en la fase descompensada su media de supervivencia no sobrepasa los 2 años. Dentro de las descompensaciones más frecuentes se encuentra el desarrollo de ascitis, sangrado variceal, encefalopatía hepática e infecciones bacterianas. En este estado los pacientes son altamente susceptibles a infecciones bacterianas producto de una compleja disfunción inmune.

Particularmente, la mortalidad asociada a descompensaciones, como el síndrome hepatorenal, sangrado digestivo o carcinoma hepatocelular, ha disminuido con los avances diagnósticos y terapéuticos, sin embargo, la mortalidad asociada a cuadros infecciosos bacterianos y sepsis ha presentado un aumento.

Con el desarrollo de descompensaciones existe una caída de la “reserva de función hepática” sobre la cual, al existir un factor precipitante (infecciones, hepatitis asociada a alcohol, reactivación VHB, entre otras), esta reserva puede mejorar, mantenerse o empeorar. En este último caso recibe el nombre de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (*Acute-on-chronic liver failure/ACLF*) (Figura 1).

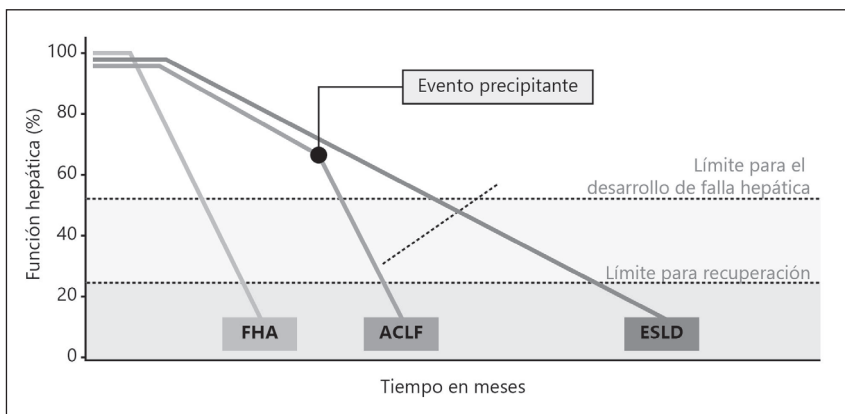


Figura 1. Falla hepática aguda, eventos precipitantes de *Acute-on-chronic liver failure* (ACLF) y enfermedad hepática en fase terminal (*End Stage Liver Disease/ESLD*).

Múltiples definiciones de ACLF han sido propuestas por distintas asociaciones (APASL, NACSLD, WGO y EASL-CLIF), siendo esta última sobre la cual se desarrollará el resto del capítulo, ya que considera, entre sus criterios diagnósticos, a los pacientes cirróticos descompensados por causas hepáticas y extrahepáticas y una clara definición de falla de órganos según la mortalidad.

Una revisión sistemática reciente, identificó una prevalencia global de ACLF sobre los pacientes ingresados en el hospital de un 35%, con una mortalidad global a 90 días de 58%; siendo aún más alta en América del Sur con un 73%. Además, corrobora que el gatillante más frecuente es la presencia de infecciones con un 35%, y la falla orgánica más frecuentemente es la renal en un 49%.

En Chile, existe escasa información respecto a la presencia de ACLF e infecciones, pero los datos preliminares de un estudio multicéntrico muestran una prevalencia cercana al 22%, siendo las infecciones el factor gatillante más frecuente en un 42%, seguido del consumo activo de alcohol en un 31%, con mortalidades similares a las descritas en series extranjeras.

La detección precoz, el tratamiento oportuno, el traslado a unidades de cuidados intensivos y el trasplante hepático, han mejorado el pronóstico de este tipo de pacientes en la última década.

Fisiopatología

En los últimos años ha cambiado el paradigma de la cirrosis, se ha modificado su concepto desde uno clásico, en donde se pensaba en una enfermedad estática, a una enfermedad dinámica, reversible y bidireccional, de afección sistémica y multiorgánica.

Cuando la cirrosis evoluciona a su estado descompensado se reconoce una grave disfunción inmune, que compromete tanto la inmunidad innata como la adquirida, por lo que los pacientes son considerablemente más lábiles a la presencia de infecciones bacterianas, además aumenta la morbimortalidad asociada a éstas. El desarrollo de complicaciones de la cirrosis se ha atribuido de manera primordial al desarrollo de hipertensión portal. Es en este punto en que se genera un estado proinflamatorio resultado de la circulación sistémica de bacterias y productos de éstas, llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), además se suman los patrones moleculares asociados al daño celular (DAMPs), como resultado de los factores inflamatorios producto de la apoptosis y necrosis celular. Tanto los PAMPs como los DAMPs se unen a receptores de células inmunes, que una vez activadas liberan moléculas proinflamatorias. Esta cascada es la que favorece la disfunción circulatoria y la consecuente disfunción y/o falla de órganos y sistemas (Figuras 2 y 3).

Es en este punto en que se perpetúa el ciclo, con la vasodilatación esplácnica y disfunción circulatoria, que conlleva hipoperfusión de todos los órganos, siendo uno de los más afectados el sistema renal. Esto último, se traduce en una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), activación del sistema nervioso simpático y secreción de vasopresina.

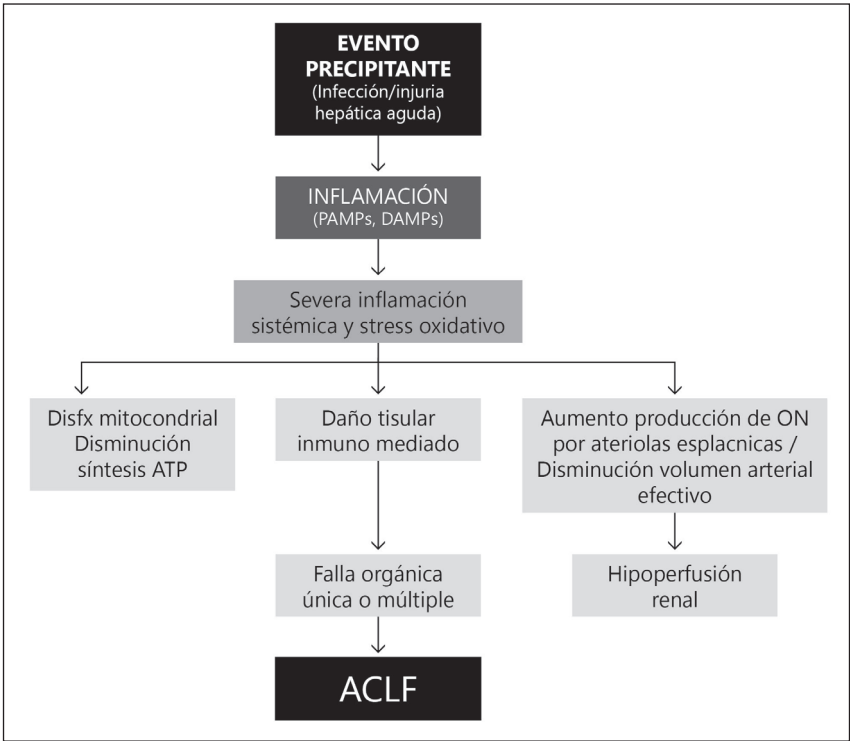


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos asociados a cirrosis y descompensaciones que derivan en *Acute-on-chronic liver failure* (ACLF).

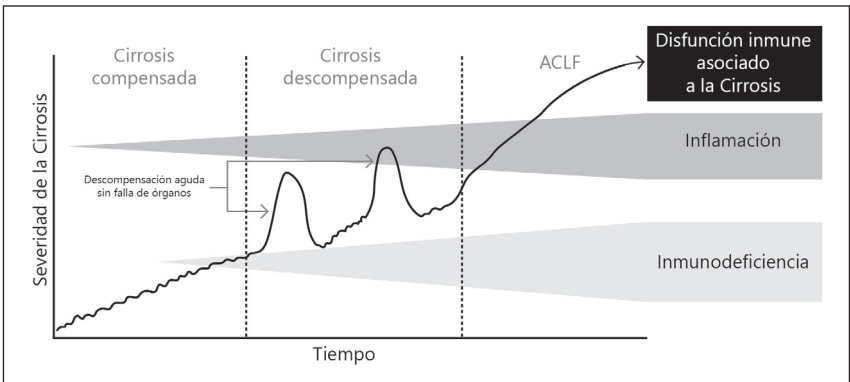


Figura 3. Factores asociados a desarrollo y descompensación de cirrosis y *Acute-on-chronic liver failure* (ACLF).

Definición y diagnóstico

La presencia de ACLF se define como un síndrome específico, caracterizado por descompensación aguda y falla orgánica, que condiciona una elevada mortalidad en el corto plazo, dependiendo del número de órganos comprometidos (Tablas 1 y 2).

Para realizar el diagnóstico y evaluar el pronóstico, se han utilizado diferentes escalas de uso habitual en el paciente cirrótico, como es la escala MELD y Child-Pugh, y escalas de uso en la unidad de pacientes críticos, como el APACHE II y SOFA (*Sepsis-related organ failure assessment*), estas últimas con claras limitaciones por no considerar componentes específicos de la cirrosis hepática.

EASL CLIF-Consortium modificó la escala SOFA, agregando estos componentes faltantes, creando una nueva escala denominada CLIF-SOFA. Las principales diferencias son la evaluación del fracaso cerebral y la de la coagulación. El CLIF-C OF (*Organ Failure*) es su versión simplificada, permite definir la presencia de ACLF, clasificarla en tres grupos dependiendo de su gravedad y determinar la mortalidad a

Tabla 1. Definición de fallas de órganos

Órgano o sistema	Definición de falla
Renal	Disfunción: crea > 1,5 - < 2,0 mg/dL Falla: crea > 2,0 mg/dL o TRR
Hepática	Bilirrubina total > 12 mg/dL
Coagulación	INR > 2,5
Circulatorio	PAM < 60 mm de Hg o uso de vasoactivos
Cerebral	Encefalopatía grado 3-4
Pulmonar	PaO ₂ /FiO ₂ < 200 o SaO ₂ /FiO ₂ < 214

TRR: terapia de reemplazo renal.

Tabla 2. Clasificación de pacientes con y sin ACLF

Grado de ACLF	Definición	Mortalidad
No ACLF	Sin falla de órganos Falla de 1 órgano (hepático, coagulación, circulación o respiración) + creatinina < 1,5 mg/dL + No encefalopatía hepática Encefalopatía hepática + creatinina < 1,5 mg/dL	< 5%
ACLF grado 1	Falla renal Falla de 1 órgano + creatinina entre 1,5 mg/dL y 1,9 mg/dL y/o encefalopatía hepática grado 1-2	18%
ACLF grado 2	Pacientes con falla de 2 órganos	41%
ACLF grado 3	Pacientes con falla de 3 o más órganos	91%

los 28 días. El CLIF-C OF predice la mortalidad en forma similar al CLIF-SOFA, pero es superior a la MELD, MELD-Na y Child-Pugh (Figura 4).

La tasa de mortalidad en los pacientes CANONIC estaba claramente relacionada con la presencia y el número de fallas orgánicas definidas por la puntuación CLIF-SOFA, o por las CLIF-C OF.

La evolución de los pacientes con ACLF es dinámica, los estudios reportan que un 50% mejora su grado de ACLF, un 30% lo mantiene y aproximadamente un 20% presenta un deterioro.

El *score* CLIF-C ACLF, es un *score* que se debe calcular entre el 3.^{er} y 7.^o días, el cual agrega la edad y el recuento de glóbulos blancos, y permite estimar la mortalidad a 28 y 90 días. Se estima que pacientes con un *score* > 64 entre el 3.^{er} y 7.^o días, sin posibilidad de acceder a un trasplante hepático, tienen una mortalidad cercana al 100% a los 28 días, por lo que pudiese ser considerado como un factor a la hora de limitar los esfuerzos terapéuticos en este tipo de pacientes.

Para los pacientes que no cumplen la definición de ACLF se debe calcular CLIF-C Acute Decompensation score (CLIF-C ADs), que nos indicará la mortalidad de estos pacientes a los 3 meses (Figura 5). Ambos *scores* pueden ser calculados en la página <https://efclif.com/>.

Tratamiento

La prevención de descompensaciones en los pacientes cirróticos es parte fundamental del manejo; al prevenir el desarrollo de estas, estaremos evitando el potencial riesgo de descompensaciones y ACLF (Tabla 3).

El manejo de los pacientes con ACLF debe realizarse en unidades de pacientes críticos, ya que se ha demostrado que la mortalidad no es superior a los pacientes que ingresan con sepsis y otras patologías. El diagnóstico precoz, el reconocimiento del factor gatillante y el manejo agresivo, juegan un rol fundamental en la sobrevida de estos pacientes.

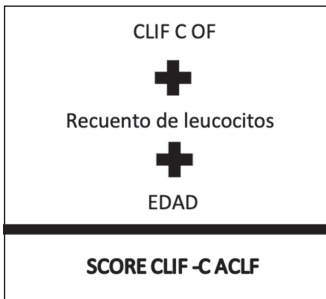


Figura 4. *Score* CLIF-C ACLF.

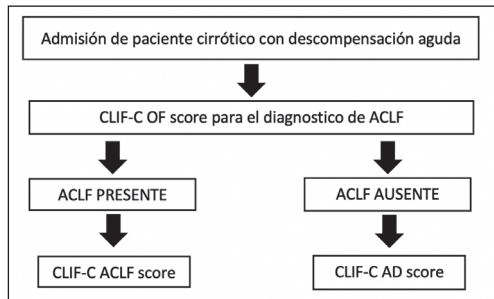


Figura 5. *Score* CLIF-C AD.

Tabla 3. Medidas de prevención de descompensaciones en los pacientes cirróticos

• Abstinencia
• Suspender exposición a fármacos o sustancias hepatotóxicas
• Profilaxis (primaria/secundaria) del sangrado variceal e infecciones bacterianas
• Reposición de albúmina (SHR-PBE-paracentesis evacuadoras)
• Profilaxis encefalopatía
• Vacunación VHA y VHB
• Profilaxis antivirales
• Tratamiento en enfermedad de Wilson
• Monitoreo cercano (HAI/VHB) al discontinuar tratamiento

Como se mencionó previamente a lo largo de este capítulo, las infecciones son las responsables del desarrollo de aproximadamente el 20%-30% de las descompensaciones, y a mayor grado de éstas, mayor incidencia de ACLF. Es por esto que la búsqueda debe ser activa y sistemática. Desde el ingreso se deben realizar hemocultivos, cultivos de orina, radiografía de tórax, imágenes abdominales, entre otros. Además, el uso de frotis nasales y rectales permite evaluar la presencia de gérmenes resistentes, para guiar la terapia antibiótica de mejor manera. Un estudio demostró que existe un 24% de resistencia de *E. coli* y un 60% de resistencia de *Klebsiella spp* a cefalosporinas de tercera generación en nuestro país. Por lo antes expuesto es que el inicio precoz y la elección del antibiótico empírico correcto, dentro de los primeros días, se asocia a una menor mortalidad a 30 días.

A la fecha, no existe evidencia lo suficientemente fuerte para hacer recomendaciones en el manejo de paciente crítico respecto a metas de resucitación, fluidoterapia, uso de vasoactivos ni modos de ventilación mecánica, siendo estos manejados de acuerdo con la situación particular de cada paciente. Respecto a las complicaciones específicas de la cirrosis e hipertensión portal, estas deben recibir tratamiento dirigido según los protocolos vigentes y serán abordados en otros capítulos.

Conclusiones

En los últimos años ha cambiado la forma de enfrentar al paciente cirrótico crítico, si bien conocemos su alta mortalidad, sabemos hoy que esta es una enfermedad dinámica, multisistémica y que con tratamiento oportuno cambia el pronóstico.

La sobrevida de estos pacientes estará determinada por el estadio de la cirrosis, el reconocimiento precoz y tratamiento de los factores descompensantes, el traslado a unidades críticas y la eventual posibilidad de trasplante hepático.

Referencias

1. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-1437.
2. Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet*. 2015;386(10003):1576-1587.
3. Silva PES E, Fayad L, Lazzarotto C, Ronsoni MF, Bazzo ML, Colombo BS, et al. Single-centre validation of the EASLCLIF Consortium definition of acute-onchronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:1516-1523.
4. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-onchronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16041.
5. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al. RELIEF study group. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013;57(3):1153-1162.
6. Fernández J, Aracil C, Solà E, et al. Evaluation and treatment of the critically ill cirrhotic patient, *Gastroenterología y Hepatología* 2016;39:9.
7. Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut* Published Online First: 12 January 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322161.
8. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*. 2014;60(1):250-256.
9. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, Fernández J, To U, García-Tsao G, Schnabl B. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16041.
10. Hernaez R, Solà E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541-553.

HEPATOTOXICIDAD

Dres. Fernando Gómez L. y Alex Ruiz S.

Introducción

La hepatotoxicidad o daño hepático inducido por medicamentos, químicos, productos de herboristería, suplementos nutricionales o medicina complementaria es una condición clínica altamente relevante en el estudio de las enfermedades hepáticas. Aunque clásicamente ha sido reportada como una entidad de baja frecuencia, se ha posicionado como un diagnóstico diferencial obligado de la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática debido a su amplio espectro clínico, pudiendo simular prácticamente cualquier síndrome de la hepatología, desde una alteración asintomática de las pruebas hepáticas hasta una insuficiencia hepática aguda (IHA). El alto número de compuestos reportados con potencial hepatotóxico, la amplia latencia (días a meses) entre exposición y desarrollo del daño hepático y la falta de marcadores clínicos, biológicos o anatomopatológicos característicos, exige a los clínicos un alto índice de sospecha y una anamnesis que investigue sistemáticamente el riesgo de toxicidad. Una vez establecido el diagnóstico, la suspensión del agente causal permitirá la resolución del cuadro clínico en la mayoría de los casos, con un buen pronóstico. Sin embargo, en casos severos, el nivel de daño puede significar un alto riesgo de morbilidad y/o la necesidad de trasplante hepático.

Definiciones y Epidemiología

Clásicamente se ha reconocido a la hepatotoxicidad como el daño hepático inducido por drogas (DILI por su acrónimo del inglés Drug Induced Liver Injury), siendo efectivamente los fármacos la causa más frecuentemente identificada. Sin embargo, datos más recientes han reportado que entre el 15%-20% de los casos de hepatotoxicidad en el mundo occidental, y más del 50% en series orientales, se explican por hierbas, productos de herboristería, suplementos nutricionales o medicina complementaria, razón por la que se han incorporado estas etiologías en la definición actual.

La incidencia inicialmente reportada (1-2 casos por 100.000 habitantes) la han posicionado como una condición infrecuente, pero diferentes estudios recientes han mostrado tasas de incidencia de hasta 16 veces mayor a los datos iniciales, lo que podría explicarse por un alto índice de sospecha, una mayor capacidad diagnóstica y un mayor reporte de casos. En Chile, los datos disponibles solo corresponden a series de casos clínicos, los que no permiten estimar una tasa de incidencia nacional.

Por otra parte, la hepatotoxicidad se ha constituido en la principal causa de retiro de fármacos en fases de estudios preclínicos y del mercado una vez en comercialización, determinando aproximadamente un 32% de las causas de retiro de drogas en el período 1975-2007 a nivel mundial.

Dentro de las reacciones de hepatotoxicidad se distinguen principalmente dos grupos: las intrínsecas (o dosis dependiente), que son predecibles y se producen en

sujetos expuestos ante una dosis lo suficientemente elevada de una sustancia, y las idiosincráticas, que son inesperadas y de baja frecuencia. Algunos autores agregan la categoría de toxicidad indirecta que se refiere a que el fármaco, por su mecanismo de acción favorece un efecto que termina siendo deletéreo para el hígado, como la descompensación de una hepatitis B, inducción de autoinmunidad o favoreciendo la esteatosis hepática. A continuación, el desarrollo de este capítulo se centrará fundamentalmente en los conceptos y manejo de las reacciones idiosincráticas.

Reacciones idiosincráticas

Se han descrito más de 1.000 drogas o hierbas de medicina alternativa y suplementos nutricionales relacionados a hepatotoxicidad. Las drogas más frecuentemente involucradas son antimicrobianos, antiinflamatorios no esteroideos y anticonvulsivantes. Los suplementos nutricionales para aumentar masa muscular y los productos dietarios, como concentrados de té verde, son los más reportados en el caso de los compuestos no farmacológicos. Mención especial tiene la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico, antimicrobiano de amplio uso en gran parte del mundo y que representa el fármaco más reportado en diversas series, con una tasa estimada de 1/2.300 pacientes expuestos. Habitualmente produce una reacción de tipo mixto o colestásica y tiene baja frecuencia de IHA. En la Tabla 1 se muestran los agentes más frecuentes de acuerdo a diferentes registros.

Alrededor de un 15% de las reacciones idiosincráticas son reacciones de hipersensibilidad, mediadas por mecanismos inmunoalérgicos. En estos casos la segunda o tercera exposición a la droga genera una reacción de mayor severidad.

Tabla 1. Fármacos más frecuentes de hepatotoxicidad en diferentes registros internacionales

Agente (n)/registro	Latín DILI (n 206)	Spanish DILI (n 867)	DILIN Study (n 899)
Amoxicilina-ácido clavulánico	20	186	91
Diclofenaco	13	16	12
Nimesulida	11	9	-
Nitrofurantoina	11	-	42
Ciproterona	9	3	-
Ibuprofeno	7	22	1
Rifampicina-isoniazida-pirazinamida	7	29	-
Carbamazepina	5	8	4
Fenitoína	4	3	12
Tiamazol	4	7	3

Adaptado de 4.

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 hepatotoxicidad, como el sexo femenino, la edad mayor, estados nutricionales de desnutrición u obesidad, el embarazo y el 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 de 50 o 100 mg día, y por tiempo más prolongado, tendrían mayor riesgo de toxicidad en el grupo de reacciones idiosincráticas no inmunoalérgicas.

Presentación clínica y pronóstico

El fenotipo clínico de la hepatotoxicidad es muy variado. La razón entre el número de veces que se encuentran elevadas la ALT y FA nos define el patrón de daño ($R = ALT/FA$), siendo hepatítico ($R > 5$), colestásico ($R < 2$) o mixto (R entre 2 y 5). En otros casos la droga expuesta puede derivar a una entidad clínica más específica como esteatohepatitis, cirrosis, colangitis esclerosante, enfermedad veno-oclusiva, Budd Chiari, adenomas, etc. (Tabla 2). El estudio DILIN (registro prospectivo de casos de hepatotoxicidad en USA), en 899 casos consecutivos confirmados, mostró que un 54% de los casos tenía un patrón hepatítico, 23% fueron colestásicos y 23% mixto. En el grupo hepatítico la edad fue significativamente menor y un 65% de los casos fueron mujeres. La mayoría de los casos fueron leves, pero también en este

Tabla 2. Tipos de reacción clínico-patológica

Tipo de reacción	Drogas típicamente involucradas
Hepatocelular aguda	Isoniazida, fenitoína, halotano, nitrofurantoína, disulfirán, propiltiuracilo, terbinafina, flutamida
Colestásica	Clorpromazina, antidepresivos tricíclicos, amoxicilina-ácido clavulánico, eritromicina, anticonceptivos orales
Esteatohepatitis	Tamoxifeno, amiodarona, metotrexato
Esteatosis microvesicular	Aspirina, tetraciclina, ácido valproico
Hepatitis granulomatosa	Carbamazepina, alopurinol, hidralazina
Hepatitis crónica-cirrosis	Nitrofurantoína, antiinflamatorios no esteroideos
Enf. colestásica crónica	Clorpromazina, flucloxacilina, cotrimoxazol
Enfermedades vasculares	Anticonceptivos, anabólicos

grupo se concentraron los casos graves. En el grupo de patrón de daño colestásicos, en tanto, destaca un curso más prolongado y con mayor posibilidad de evolucionar a un daño crónico. Los casos mixtos tienden a tener menor posibilidad de evolución grave y rara vez se hacen crónicos. Algunos de estos casos, independiente del patrón, tienen características inmunoalérgicas, presentando eosinofilia, *rush* cutáneo y diversos anticuerpos, incluyendo anticuerpos antinucleares en algunos de ellos. Estos casos fueron discretamente más frecuentes en los grupos de daño colestásico (16%) y mixto (18%) que en los hepatíticos (11%).

La gravedad de la hepatotoxicidad es muy variable. La mayoría de los casos son asintomáticos y se presentan en los primeros tres meses de iniciada la droga. La elevación asintomática de transaminasas no siempre persiste en el tiempo, lo que está bien descrito en drogas como las estatinas y la 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.

Una vez suspendido el agente causal, la mejoría de los exámenes hepáticos, en general, se produce en un tiempo menor a 2 meses en las reacciones hepatíticas y hasta 6 meses en los cuadros colestásicos. La droga involucrada intrínsecamente influye en el pronóstico, pues se ha visto que sustancias como halotano presentan hepatitis grave en un alto porcentaje. En tanto otras como la eritromicina habitualmente presentan un buen pronóstico.

Si bien la IHA es una situación clínica de baja frecuencia, la hepatotoxicidad es una de sus etiologías más relevantes. Mientras que el intento suicida por paracetamol representa cerca del 50% de las causas de IHA en los países occidentales del hemisferio norte, las reacciones idiosincráticas dan cuenta del 11% al 17% del total, con una sobrevida libre de trasplante no superior al 25%. Las drogas más reportadas como causa de IHA son antituberculosos, sulfas, antibióticos, antifúngicos, antiepilépticos y antiinflamatorios no esteroideos.

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 de pacientes un 10% presentará una evolución grave, lo que se conoce como “Hy’s law”, debido a la descripción original por Hy Zimmerman y que, posteriormente, han confirmado otras series. El sexo femenino, altos niveles de transaminasas (> 17 veces), valores de bilirrubina sobre 6 mg/dl y la relación AST/ALT $> 1,5$ serían factores de especial riesgo de IHA. La mortalidad en pacientes con hepatotoxicidad está asociada a falla hepática en la mitad de los casos. El resto fallecen por comorbilidades, principalmente neoplasias y patología cardiovascular.

Diagnóstico

El diagnóstico de hepatotoxicidad es siempre un desafío complejo y, al mismo tiempo, un diagnóstico de descarte. Clásicamente se ha definido como la elevación de transaminasas, bilirrubina o fosfatasa alcalinas sobre 2 veces el valor normal en relación con una exposición a una droga sospechosa y en ausencia de otra causa que lo explique. Sin embargo, por consenso 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 y que tiene una alta prevalencia poblacional. También se considera significativo una elevación de ALT 3 veces si se acompaña de hiperbilirrubinemia sobre 2 veces. La elevación aislada de bilirrubina o de GGT no debe ser considerada como un criterio diagnóstico de esta condición.

La anamnesis dirigida y detallada de posible exposición a drogas, hierbas medicinales y/o suplementos nutricionales es fundamental. El antecedente del uso de una droga sospechosa y su relación temporal con la presentación clínica es lo que finalmente lleva al diagnóstico con mayor o menor grado de certeza. En general es más sospechosa como causal una droga que se ha comenzado a usar entre los 5 y 90 días previos al inicio del cuadro. Si la droga ha sido suspendida hace más de 15 días en los cuadros hepatocelulares o más de 30 días en los colestásicos, es menos probable su causalidad. Debido a la ausencia de marcadores clínicos, biológicos y anatomopatológicos que caractericen la enfermedad, se han desarrollado diversas escalas de puntuación para definir si la droga tiene mayor o menor grado de posibilidad de ser responsable. Estos modelos evalúan conjuntamente variables como las alteraciones bioquímicas, el antecedente de exposición, la relación temporal, los datos reportados en la literatura sobre el potencial hepatotóxico de una sustancia, la exclusión de otras enfermedades hepáticas, entre otros aspectos. De esta manera y mediante la asignación de puntajes se definen los casos como “definitivos”, “probables”, “posibles” y “excluidos”. La escala de CIOMS/RUCAM (disponible en calculadoras web) es la que tiene mayor validación y es utilizada por diferentes grupos de expertos. La histología, si bien no es requerida para el diagnóstico, de estar disponible puede aportar información adicional y reportar alteraciones características, dependiente de cada caso.

Ante la duda diagnóstica 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 y la National Library of Medicine de todas las drogas y suplementos de los cuales existen reportes de hepatotoxicidad con las características clínicas y bibliografía respectiva.

Tratamiento

Lo más importante es la sospecha precoz y el retiro oportuno 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. Los casos más graves deben manejarse en unidades de cuidados intensivos de alta complejidad en centros que disponen de la posibilidad de realizar trasplante hepático.

El uso de corticoides no está avalado de rutina. Sin embargo, su uso podría estar indicado en casos mediados por hipersensibilidad, especialmente en asociación al síndrome de DRESS, al igual que en la hepatitis autoinmune inducida por drogas.

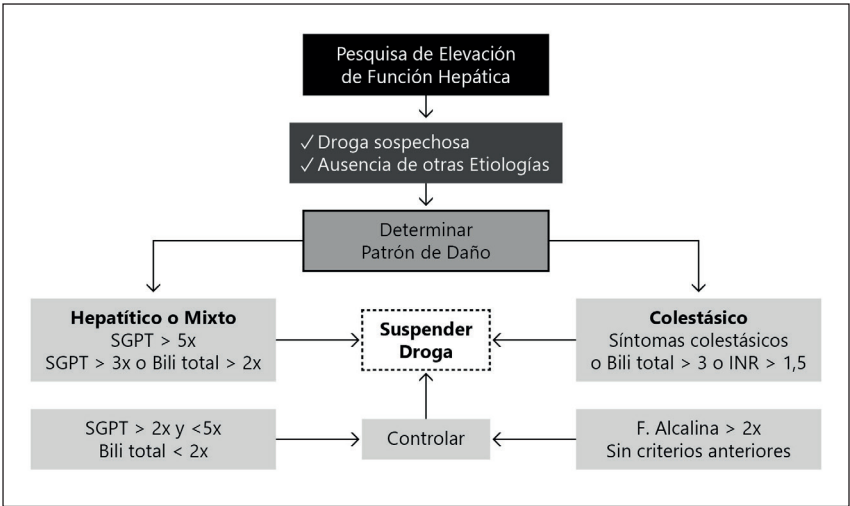


Figura 1. Diagrama de flujo de toma de decisiones en hepatotoxicidad. R = (SGPT observada/SGPT valor normal)/(FA observada/FA valor normal). Patrón hepático = R > 5 patrón colestásico = R < 2 patrón mixto = R < 5 y > 2.

Prevención

La educación del paciente es fundamental para la prevención. Es importante advertir el riesgo de hepatotoxicidad ante el uso de ciertas drogas, sobre la importancia de no automedicarse con fármacos que pueden inducir CYP450 y evitar el consumo de alcohol.

La monitorización preventiva de la bioquímica hepáticas en pacientes que utilizan drogas de alto riesgo como el tratamiento antituberculoso parece razonable, sin embargo, su aplicación no garantiza la ausencia o el desarrollo de casos graves.

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 el riesgo de manera significativa. Sin embargo, en caso de desarrollar hepatotoxicidad, es probable que la gravedad sea mayor, por lo que es importante valorar el riesgo-beneficio del uso de una droga en todo paciente cirrótico.

La identificación de marcadores genéticos como determinados tipos de HLA en un futuro debiera tener la utilidad clínica de predecir el riesgo ante determinadas drogas, sin embargo, aún no se disponen en la práctica clínica.

Referencias

1. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25,1425.e1-3.
2. Stevens JL, Baker TK. The future of drug safety testing: expanding the view and narrowing the focus. *Drug Discov Today*. 2009;14(3-4):162-7.
3. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-273.
4. Bessone F, Hernández N, Lucena MI, Andrade RJ; Latin Dili Network Latindilin And Spanish Dili Registry. The Latin American DILI Registry Experience: A Successful Ongoing Collaborative Strategic Initiative. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):313.
5. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;58(1):388-396.
6. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al.; EASL Governing Board representative: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-1261.
7. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1340-1352.e7.
8. Bessone F, Hernández N, Mendizábal M, et al. Cuando la creación de un consorcio proporciona respuestas útiles: experiencia de la Latin American DILI network (LATINDILIN). *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;13(Suppl 1):S17-S23.
9. Robles-Díaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109-118.e5.
10. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856-64, 864.e1.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS DEL HÍGADO

Dres. Rodrigo Zapata L. y Alexandra Ginesta F.

Introducción

Las enfermedades metabólicas hereditarias del hígado (EMHH) corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades relacionadas a un trastorno bioquímico de carácter genético/hereditario, determinada por el bloqueo de alguna vía metabólica o de transporte y puede ser por: a) Déficit del producto de una enzima (ej. Déficit de Alfa-1-Antitripsina) o b) una acumulación patológica y tóxica de algún precursor que genera hepatomegalia y/o disfunción hepática (ej. Hemocromatosis, enfermedad de Wilson, glucogenosis hepática, etc). Estas anomalías se pueden manifestar en diferentes edades de la vida (siendo más frecuentes en la niñez) presentándose con una amplia gama de manifestaciones hepáticas (hepatitis, ictericia, hepatomegalia, grados variables de fibrosis e incluso disfunción hepática que puede requerir de un trasplante hepático [TH]).

El diagnóstico y tratamiento oportuno de las EMHH, puede cambiar la historia natural de estas enfermedades evitando sus complicaciones. En la actualidad, además es posible realizar en muchos casos tests genéticos y consejería genética a familiares.

En Estados Unidos, el 20% de los TH pediátricos y el 5% de los TH en adultos son realizados a consecuencia de alguna complicación derivada de las EMHH. En Chile en un estudio reciente de 289 TH adultos, el 6,7% de ellos fueron a consecuencia de una EMHH como factor principal o cofactor de otras enfermedades hepáticas, predominando la enfermedad de Wilson en < 30 años y la hemocromatosis hereditaria en > 50 años.

En este capítulo, se discutirán 2 de las EMHH por su mayor frecuencia en el adulto:

1. Hemocromatosis.
2. Enfermedad de Wilson.

Hemocromatosis (HC)

Introducción y Definición

Trastorno del metabolismo del hierro (Fe^{2+}), 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. Existen 3 formas de hemocromatosis:

- a) La hemocromatosis hereditaria o genética (HCH) o tipo I; siendo las relacionadas a las mutaciones del gen HFE (C282Y; H63D y S65C) las más frecuentes.
- b) La HC secundaria, con acumulación excesiva de hierro por otros mecanismos (eritropoyesis inefectiva, politransfusiones, etc.).
- c) Formas misceláneas: como la hemocromatosis neonatal y la aceruloplasminemia.

La HCH fue originalmente descrita por Trousseau en 1865, quien describió un síndrome clínico caracterizado por la triada: “diabetes, hiperpigmentación cutánea y cirrosis hepática (“diabetes bronceada”). En 1889 se descubrió que esta condición se asociaba a una sobrecarga de hierro en los tejidos y se sospechó su origen hereditario. Más recientemente se describieron las alteraciones en el gen HFE (“High Iron Fe”) localizado en el cromosoma 6 (6p21.3), con los alelos mutados C282Y; H63D y S65C, como los principales responsables de la HCH.

En este capítulo 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 autonómica recesiva. Afecta a 1 de cada 200-400 individuos caucásicos de descendencia noreuropea (especialmente de origen nórdico o celta), siendo mucho menos frecuente en población indígena de África, Asia y América del Sur.

Estudios epidemiológicos del gen HFE en población sana chilena muestran que la prevalencia de la mutación homocigota C282Y (causante de la mayoría de la HCH) sería de 1/6.250 personas, lo cual es significativamente menos frecuente que en población norteamericana (1/270), o española (1/1.000). En un estudio multicéntrico en Chile, que evaluó a 3.153 pacientes con cirrosis hepática, se encontró que el 1,1% de los pacientes se asociaba a HCH, siendo más frecuente en hombres (1,8%) *versus* mujeres (0,5%).

Etiopatogenia

La HCH es una enfermedad autosómica recesiva asociada a una o más mutaciones en el brazo corto del cromosoma 6 (mutaciones gen HFE), que da lugar a una proteína HFE disfuncional que altera la regulación de la homeostasis del Fe^{2+} . La mutación principal es la mutación homocigota Cys282Tyr (C282Y, causada por un polimorfismo 845G) que se observa en el 80%-85% de los pacientes con fenotipo de HCH en Europa, Estados Unidos y Australia. El 0,2%-0,6% de la población caucásica nace homocigota para esta mutación, y hasta el 6% heterocigoto. Las otras dos mutaciones más frecuentes son la His63Asp (H63D) y la Ser65Cys (S65C), que generalmente no se asocian a sobrecarga de hierro, a menos que se presenten como heterocigotos compuestos (C282Y/H63D o C282Y/S65C) y estas últimas condiciones se ven en sólo el 2%-5% de los pacientes con HCH.

La expresión fenotípica (sobrecarga de Fe^{2+}) es variable y ocurre en el 70% de los homocigotos para C282Y, pero sólo en el 10% determinará una sobrecarga severa de Fe^{2+} y daño de órganos (poco penetrante). La discrepancia entre la presencia de mutaciones del gen HFE y su expresión fenotípica indica que otros factores ambientales o genéticos contribuyen a su expresión (ingesta de alcohol, virus de hepatitis, hígado graso, etc.).

Fisiopatología y manifestaciones clínicas

El contenido corporal normal de Fe^{2+} es de 3-5 g, y mayoritariamente está formando parte de la hemoglobina y mioglobina, y el resto se almacena en forma de ferritina en

el hígado. Una mínima fracción de la ferritina circula libre en la sangre, y constituye un marcador indirecto de las reservas corporales de Fe^{2+} .

La absorción intestinal diaria normal de Fe^{2+} es de 1-2 mg/día y ocurre en los enterocitos, siendo regulada por el eje hepcidina-ferroportina. La ferroportina es la principal proteína exportadora del Fe^{2+} y se encuentra en las membranas de enterocitos y macrófagos. Hoy se sabe que la hepcidina (péptido de 25 aminoácidos producido en hepatocitos) es la principal hormona reguladora del hierro, y se une a la ferroportina determinando su internalización y degradación, con lo cual, inhibe la absorción intestinal de Fe^{2+} y su exportación desde estos dos tipos de células.

Las mutaciones descritas en la HCH condicionan una inactivación funcional de la proteína HFE y una menor producción/secreción de hepcidina lo cual determina un aumento (10-20 veces mayor que lo normal) de la absorción intestinal de Fe^{2+} , a través de una “*up-regulation*” de los niveles de ferroportina en enterocitos y un aumento en el Fe^{2+} circulante unido a transferrina (saturación de transferrina) y posterior depósito y acumulación patológica en diferentes tejidos. La sobrecarga acumulativa de Fe^{2+} va produciendo daño oxidativo, peroxidación de lípidos, daño de funciones de membranas mitocondriales y lisosomales, que con el tiempo producen fibrosis tisular especialmente del hígado (cirrosis), páncreas endocrino (diabetes mellitus), articulaciones (artritis, artralgiás), corazón (miocardiopatía) e hipófisis (hipogonadismo hipogonadotrópico) y potencialmente alteraciones en el DNA celular, que en presencia de cirrosis, favorecen la aparición del hepatocarcinoma.

La HCH es asintomática durante muchos años, y los síntomas generalmente aparecen cuando se ha producido daño tisular importante por gran sobrecarga de Fe^{2+} corporal (de unos 10 a 20 g), siendo la edad de presentación al diagnóstico entre los 40 a 60 años, y más frecuente en hombres que en mujeres (relación 8:2) explicable por la “protección” que confiere las pérdidas menstruales en la mujer.

Muchos pacientes son asintomáticos al diagnóstico gracias a un diagnóstico más precoz por chequeos de salud o al estudiar a familiares cercanos de pacientes con HCH. La “triada clínica clásica de Trousseau” (hepatomegalia, diabetes e hiperpigmentación) es infrecuente de ver hoy en día y sólo se ve en pacientes con enfermedad avanzada. Las manifestaciones clínicas de la CHH son inespecíficas y variables: debilidad, fatigabilidad, baja de peso, impotencia, amenorrea, elevación leve de transaminasas, etc. Con cierta frecuencia hay manifestaciones osteoarticulares (artralgiás/condrocalcinosis/osteoartritis) de las primeras dos articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de manos/pies. Algunas infecciones son más frecuentes e incluyen: *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* y *Pasteurella pseudotuberculosis*.

Diagnóstico

El diagnóstico de HCH requiere de un alto índice de sospecha clínica y una correlación clínico-patológica y debe plantearse en todo paciente con una alteración persistente de pruebas hepáticas, hepatomegalia o cirrosis de causa no precisada, hiperpigmentación cutánea, miocardiopatía, diabetes, artritis o hipogonadismo. El estudio parte con una evaluación de sobrecarga de hierro (saturación de transferrina > 45% y/o ferritina sérica > 200 ng/ml en la mujer y > 300 ng/ml en el hombre).

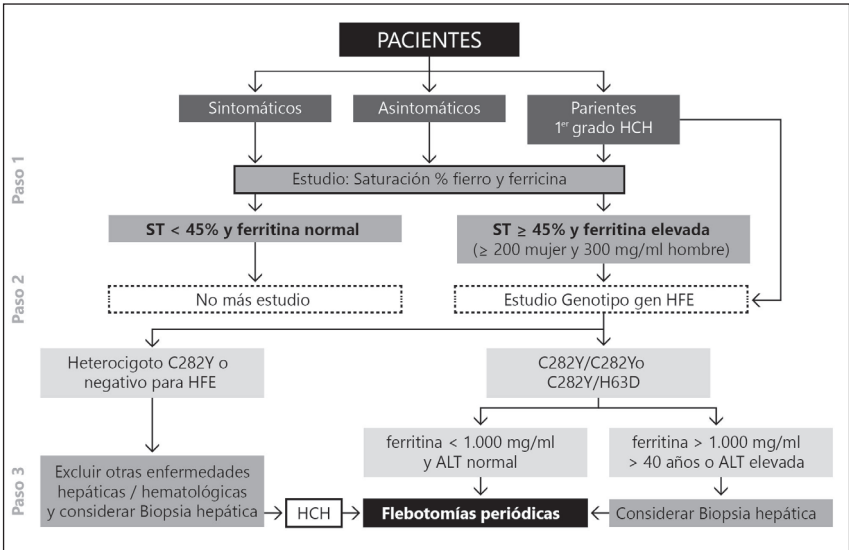


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico en pacientes y familiares con sospecha de Hemocromatosis hereditaria (HCH).

Debe hacerse una historia clínica completa y excluir otras causas de sobrecarga de Fe^{2+} corporal. Un aumento en la saturación de transferrina ($> 45\%$) es el indicador más sensible de sobrecarga de Fe^{2+} y la alteración más precoz de la HCH. La ferritina sérica es generalmente proporcional al depósito de Fe^{2+} en el organismo, sin embargo, por ser una proteína de fase aguda puede elevarse en otras condiciones patológicas.

La resonancia nuclear magnética de hígado es de alta sensibilidad y especificidad en pacientes con HCH demostrando el masivo depósito del hierro.

Los criterios fenotípicos usados para el diagnóstico de HCH incluyen: a) Fe^{2+} hepático teñido en exceso (grado III-IV/IV de Scheuer) predominio hepatocelular; b) Concentración hepática de Fe^{2+} aumentada ($> 80 \mu\text{mol/g}$ seco de peso); c) Índice hepático de Fe^{2+} (IHF) mayor de 1,9; d) Fe^{2+} total acumulado removido por flebotomías $> 5 \text{ g}$. Los tres primeros criterios dependen de la biopsia hepática y el último es un criterio retrospectivo. Además, debe estudiarse las mutaciones del gen HFE (algoritmo).

Es importante destacar que en pacientes > 40 años y especialmente si presentan una ferritina mayor de 1.000 ng/ml, se recomienda la biopsia hepática (a menos que exista evidencias claras de cirrosis), pues en estos enfermos existe mayor posibilidad de fibrosis avanzada. En pacientes con una ferritina $< 1.000 \text{ ng/ml}$, con ALT normal y en ausencia de hepatomegalia, la posibilidad de cirrosis o fibrosis avanzada es menos de 5%.

La biopsia hepática permite valorar el grado de lesión histológica y la localización y cuantía del depósito de Fe^{2+} hepático, el que ocurre especialmente en los hepatocitos siguiendo una gradiente portocentral; inicialmente en hepatocitos periportales y en

etapas más avanzadas en hepatocitos pericentrales, y células de Kupffer y macrófagos portales. En la sobrecarga secundaria de Fe^{2+} , el depósito de Fe^{2+} predomina en las células de Kupffer y más tardíamente en los hepatocitos. La determinación de Fe^{2+} tisular puede ser cualitativa (muestras teñidas con azul de Prusia, graduándose del I-IV según Scheuer) o cuantitativa (mediante espectrofotometría de absorción atómica).

Debe considerarse, que en pacientes con HCH en Chile y Latinoamérica, existe una significativa menor asociación con las mutaciones del gen HFE, aparentemente por la mezcla étnica y, por ende, con mayor frecuencia tendremos que realizar la biopsia hepática diagnóstica.

Manejo y tratamiento

El tratamiento se basa en sangrías periódicas (flebotomías), inicialmente de 450-500 ml de sangre total cada 2 semanas (equivale a eliminar 225-250 mg de Fe^{2+} y reducción de ferritina de 30 ng/ml por sesión). Se requieren habitualmente 1 a 3 años de sangrías para depletar los 20-50 g de Fe^{2+} acumulados. Debe controlarse la hemoglobina cada 4-8 semanas para no inducir anemia importante. Debe medirse ferritina y saturación de transferrina, cada 2-3 meses para evaluar y predecir el tratamiento futuro; y una vez que desciendan por debajo de 50 ng/ml y 50% respectivamente, se reduce la frecuencia de las sangrías a cada 3-4 meses (de por vida), manteniendo rangos de ferritina entre 50-100 ng/ml. El tratamiento ha demostrado normalizar las alteraciones bioquímicas, mejorar sintomatología y la expectativa de vida.

Las restricciones de la dieta tienen poco impacto, pero se recomienda una dieta pobre en cereales, sin suplementos vitamínicos ricos en Fe^{2+} y una ingesta moderada de alcohol. El uso de quelantes de Fe^{2+} (ej. desferroxamina) son de poca utilidad, pues sólo logran remover cantidades limitadas de Fe^{2+} (10-20 mg/día), y su uso está limitado a pacientes con anemia o miocardiopatía grave que no toleran sangrías.

Las otras medidas consideran el manejo de la diabetes y en los pacientes con cirrosis la realización de ecotomografía abdominal cada 6 meses y alfa-feto-proteína, para la pesquisa precoz del hepatocarcinoma. Además, tratar y prevenir las complicaciones de la hipertensión portal y en aquellos con insuficiencia hepática avanzada (puntaje MELD-Na ≥ 15), deberá considerarse el trasplante hepático que no resuelve la HCH.

Siempre debe estudiarse a familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de pacientes con HCH, con evaluación de sobrecarga de hierro y/o estudio genético, si el caso índice tiene alguna de las mutaciones del gen HFE.

Enfermedad de Wilson (EW)

Introducción / Definición

Es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo del cobre, caracterizada por el depósito excesivo y progresivo de cobre principalmente en hígado, cerebro, riñones, córneas y huesos.

Epidemiología

La prevalencia de homocigotos con EW oscila entre 1-3 por 100.000 habitantes y la frecuencia de portación heterocigota es cercana a 1%-2%. El país con la más alta

incidencia de EW en el mundo es Costa Rica (4,9 en 100.000 habitantes). En un estudio chileno de 289 pacientes trasplantados de hígado, en 2 centros entre 1993-2016, se registraron 6 casos (2%) con EW (4 con falla hepática fulminante y 2 con cirrosis).

Etiopatogenia

La EW es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo del cobre, debida a mutaciones en el gen ATP7B (ubicado en el cromosoma 13, región q14.3), que normalmente codifica una proteína ATPasa transportadora de cobre, expresada especialmente en hepatocitos. En la EW se producen mutaciones en los dos alelos del gen que sintetiza este transportador ATP7B, con lo cual no se fija el cobre a la apoceruloplasmina, determinando una apoproteína inestable que se degrada con mayor rapidez, disminución en los niveles de ceruloplasmina, exceso de cobre intracitoplasmático en hepatocitos (con efecto tóxico oxidativo mitocondrial) e incapacidad en la eliminación del exceso de cobre a la bilis. Inicialmente se produce un efecto adaptativo con reducción de la absorción intestinal de cobre y aumento de la capacidad de su fijación por las metalotioneínas, sin embargo, con el tiempo aumentan

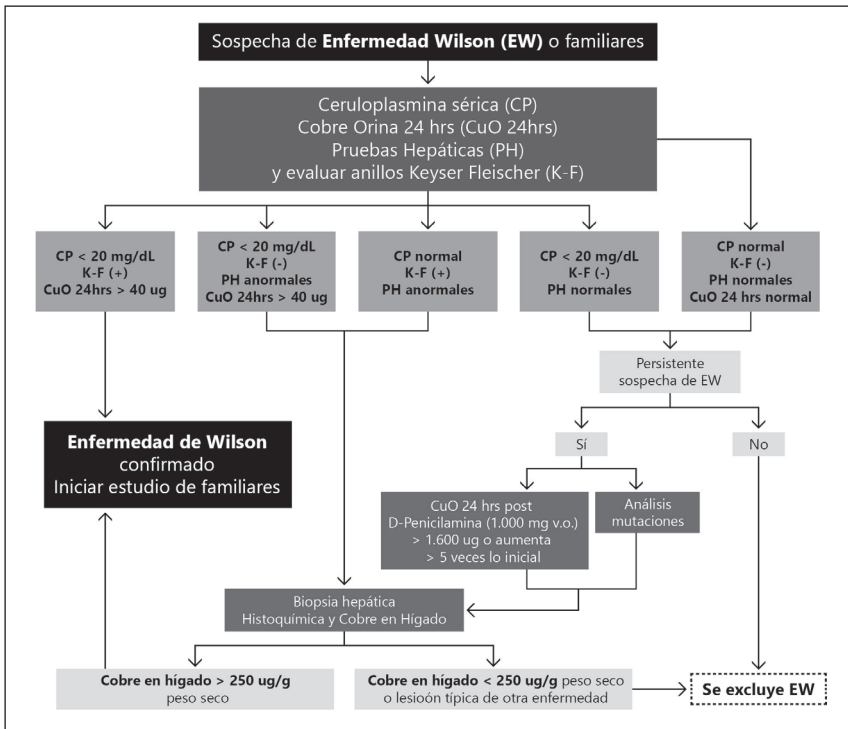


Figura 2. Algoritmo en la evaluación de un paciente con sospecha de EW.

los niveles de cobre celulares, el cobre sale de los hepatocitos y aumenta su fracción libre plasmática. El cobre libre se elimina parcialmente por la orina, y el exceso se incorpora a otros tejidos (cerebro: núcleos basales, putamen y lenticular; riñones, articulaciones, membrana hematíes) produciendo daño tisular y en la membrana de Descemet (córnea) dando origen a los anillos de Kayser-Fleisher.

Se han descrito más de 500 mutaciones en el gen ATP7B en los pacientes con EW, y la mayoría de ellos son heterocigotos compuestos. En muchos pacientes no se encuentran mutaciones en esta región, por lo que se cree hay otras mutaciones involucradas, haciendo que el diagnóstico genético sea complejo.

Fisiopatología

El cobre es un oligoelemento esencial y cofactor necesario para el funcionamiento de varias enzimas, con una homeostasis estrechamente regulada. Su contenido corporal total es de 50-150 mg. Se encuentra en alimentos como nueces, mariscos, chocolate, soya, vísceras, champiñones, etc. La ingesta diaria habitual de cobre es de 1-3 mg/día, de los cuales se absorbe el 10%-50% en el intestino delgado por el transportador CTR1 y de allí es transportado al hígado por la circulación portal, ligado a albúmina y aminoácidos.

La proteína ATPasa transportadora de cobre (WDP), codificada en el gen ATP7B, permite que una parte sea incorporada a la ceruloplasmina, para su transporte posterior en la sangre y que el resto sea excretado en la bilis. La ausencia de la proteína WDP en la EW, determina el depósito patológico y hepatotóxico de cobre intracelular, con formación de radicales libres y la oxidación de lípidos y proteínas. Esto lleva a hepatomegalia y esteatosis, progresando a fibrosis.

Manifestaciones clínicas

La EW es más frecuente entre los 5 y 35 años, pero puede presentarse a cualquier edad. Las manifestaciones de la EW suelen ser hepáticas en las primeras dos décadas de vida, y luego neurológicas/psiquiátricas a mayor edad. El compromiso hepático es muy variable desde una hipertransaminasemia asintomática hasta una falla hepática fulminante, y puede llevar a una cirrosis hepática. La mitad de aquellos con presentación neuropsiquiátrica presenta una enfermedad hepática clínicamente detectable. La forma tan variable de presentación hace que el diagnóstico sea difícil y muchas veces tardío.

Ante la sospecha de EW debe realizarse una evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura para detectar el anillo de Kayser-Fleischer corneal, lo cual está presente en aproximadamente el 90% de los pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas y 50%-80% de aquellos con manifestaciones exclusivamente hepáticas. 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 adultos con EW.

Diagnóstico

La sospecha clínica por síntomas/signos o antecedentes familiares es la clave para el diagnóstico. Un diagnóstico confirmatorio bioquímico de EW se plantea al encontrar dos de los siguientes 3 hallazgos alterados:

1. Ceruloplasmina plasmática baja (< 20 mg/dl)

Presente en 85%-90% de los pacientes con EW, pero con falsos negativos por ser una proteína de fase aguda. En ocasiones puede acompañarse de cupremia baja (< 20 µg/dL). (Ceruloplasmina normal: 20-50 mg/dL; cupremia normal: 80-120 µg/dL).

2. Cobre urinario elevado (> 100 µg /24 hrs o > 1,6 µmol/24 hrs)

Presente en 65% de los casos sintomáticos de EW. Además, en los pacientes con EW, la administración de Penicilamina (500 mg oral c/12 h por 2 veces) previo a la recolección de orina, resulta en un aumento excesivo de cobre urinario (> 25 µmol [$> 1.600 \mu\text{g}$]/24 hrs o un aumento de > 5 veces sobre lo inicial) en 90% de los casos de EW, lo cual es útil en el diagnóstico diferencial. La excreción urinaria normal de cobre es de < 40 µg/24 hrs. Un aumento sobre 40 µg/día ya debe hacer pensar en descartar EW.

3. Biopsia hepática con demostración de cobre hepático elevado (> 250 µg/g peso seco en la biopsia hepática)

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, lipofuscina, fibrosis periportal e infiltrados inflamatorios. El cobre en exceso puede demostrarse por tinción de rodamina, orceína o ácido rubeánico distribuido en el citoplasma de los hepatocitos.

Otros estudios útiles en el diagnóstico son:

- Cobre libre plasmático elevado (> a 25 µg/dL): (lo normal es < 10 µg/dL)
- Estudios de mutaciones del gen ATP7B. Estos estudios son complejos y de alto costo y habitualmente no disponibles en Chile.
- La RMN de cerebro puede demostrar alteraciones del putamen y ganglios basales sugyentes de depósito de metales.
- El examen oftalmológico con anillos de KF con lámpara ranurada. La presencia de anillos de KF en un paciente joven o adolescente con una enfermedad hepática de etiología no aclarada, hace el diagnóstico de EW casi seguro.

En el año 2001 se propuso un sistema de puntuación denominado la “Escala de Leipzig” que ha facilitado notablemente el diagnóstico de esta patología y ha sido validado en la población adulta y en niños enfermos.

En los casos de hepatitis fulminante, el diagnóstico de EW se puede sospechar en el escenario de transaminasas levemente alteradas (AST > ALT) y con fosfatasas alcalinas muy disminuidas. Con frecuencia se observa anemia hemolítica Coombs negativo e ictericia importante. La ceruloplasmina puede estar elevada como proteína de fase aguda, o disminuida por alteración de la síntesis proteica hepática o hemodilución. La cupremia puede estar elevada por necrosis hepática y la biopsia hepática es de riesgo por la coagulopatía. Por ende, el elemento diagnóstico más importante es la cupruria de 24 h.

Manejo y Tratamiento

La terapia va encaminada a dos objetivos:

1. Reducir el depósito acumulado de cobre tisular mediante el uso de quelantes de cobre. La penicilamina se considera la droga de elección, sin embargo, puede empeorar los síntomas neurológicos inicialmente, por lo que su uso debe ser cuidadoso en estos casos.
2. 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 como las sales de Zinc.

En pacientes sintomáticos la penicilamina se utiliza a dosis de hasta 1.500 mg/d y se ajusta de acuerdo con la respuesta clínica y bioquímica (cobre urinario en el rango de 200-500 µg/24 h). En fase de mantención se utiliza a dosis de 750 mg/d que puede ser de por vida. Sin embargo, se suele cambiar a terapia de mantención con sales de zinc de menor costo y menos efectos colaterales (acetato, sulfato o gluconato de zinc, fórmula magistral, 150-200 mg al día, en 2-3 tomas, alejado unos 30 min de las comidas). Así mismo, en pacientes asintomáticos se prefiere el uso de sales de zinc.

En paciente con hepatitis fulminante por EW generalmente se llega al trasplante de hígado. El puntaje pronóstico de EW agudo del Kings College modificado por Dhawan es de utilidad para identificar aquellos pacientes con baja probabilidad de respuesta a un intento de quelación de cobre. El TH se plantea en casos de hepatitis fulminante y en cirrosis hepática avanzada, es el tratamiento definitivo, pues corrige en forma definitiva el defecto metabólico.

El tratamiento sintomático de la distonía y síntomas parkinsonianos incluye el uso de anticolinérgicos, baclofeno, levodopa y agonistas GABA (clonazepam). Las alteraciones psiquiátricas se manejan con neurolepticos.

Es importante estudiar a todo familiar de primer grado del caso índice con EW demostrada, con lo cual es posible llegar al diagnóstico en casos asintomáticos.

Referencias

1. Mariño Z, Forns X. Enfermedades genéticas del hígado. Capítulo 41 del libro: Medicina Interna. Farreras C, Cardellach F. Editorial ELSEVIER España. ISBN 978-84-9113-545-6. 19ª Edición, mayo de 2020. Pp 337-342.
2. Zapata R, Ríos G. Enfermedades Metabólicas del Hígado. Capítulo 288 del libro: Tratado de Pediatría de M Cruz. Eds. Manuel Moro, Serafin Málaga y Luis Madero. Asociación Española de Pediatría (A.E.P). Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2 tomos. 11ª Edición. 2014;1497-1506.
3. Zapata R, Díaz LA. "Enfermedades metabólicas hereditarias del hígado. Capítulo 37 del libro: Gastroenterología y Hepatología Clínica. Editor: Arnoldo Riquelme. 3ª Edición. Editorial Mediterráneo. Ltda. Santiago, Chile. 2020. ISBN: 978-956-220-424-8. Pp 363-382.
4. Zapata R, Pérez-Ayuso RM, Contreras J, Fuster F, Márques S, Becerra M, et al. Etiology of cirrhosis in Chile: A multicentric study. *Ann Hepatol* 2008;7:A 297.

5. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:1202-1218.
6. Zapata R, Ginesta A, Rius M, Schultz M, Contreras J, Uribe M, et al. Trasplante hepático por enfermedades hepáticas. Experiencia 1993-2016, en dos centros de Trasplante hepático en Chile. Congreso Chileno de Gastroenterología, 2016. *Gastroenterol Latinoam* 2016; 27 (supl 2). Abs.
7. Zoller H, Henninger B. Pathogenesis, diagnosis and treatment of hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 2016;34:364-373.
8. Wohlk N, Zapata R, Acuña M, et al. HFE gene mutations in Chile. *Ann Intern Med* 2003; 139:708-9.
9. Schilsky M, Ala A. Wilsons Disease. In: Schiff E, Maddrey W, Reddy K, editors. *Schiff's Diseases of the Liver Twelve Edition Comprehensive Clinical Hepatology.* 12th ed. UK: John Wiley & Sons Ltd; 2018. p. 801-819.
10. Roberts E, Weiss K. Wilson Disease. In: Dooley J, Lok A, García-Tsao G, Pinzani M, editors. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System.* 13th ed. UK: Wiley Blackwell, John Wiley & Sons Ltd; 2018. p. 526-539.

FALLA HEPÁTICA AGUDA

Dras. Violeta Rivas P. y Blanca Norero M.

Definición

La falla hepática aguda (FHA) o fulminante es un síndrome clínico rápidamente progresivo, secundario a múltiples etiologías que se caracteriza por alteración de la coagulación ($\text{INR} \geq 1,5$) asociado a encefalopatía hepática (EH), en un paciente sin diagnóstico previo de cirrosis y con una duración menor de 26 semanas. Se incluyen en esta definición pacientes con hepatopatías crónicas; presentación aguda de enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, síndrome de Budd-Chiari o reactivación de hepatitis B. Suele afectar a individuos jóvenes y aunque tiene una baja prevalencia conlleva una alta morbimortalidad. En el Reino Unido se presenta en 1 a 8 casos por millón de habitantes. Sin trasplante la mortalidad es cercana al 85%, cifras que han disminuido gracias a los avances en medicina intensiva. La sobrevida postrasplante hepático (TH) en estos pacientes es cercana al 75% a cinco años. Clínicamente se manifiesta por ictericia, coagulopatía y encefalopatía, cuadro que es a menudo precedido por pródromos caracterizados por náuseas y vómitos. Los hallazgos clínicos al examen físico no son específicos. La clasificación de O'Grady, divide a la FHA según el tiempo de evolución, desde el inicio de la ictericia hasta la aparición de encefalopatía (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la falla hepática aguda según presentación

Forma de presentación	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Pronóstico	Moderado	Malo	Malo
Encefalopatía	Sí	Sí	Sí
Intervalo ictericia-encefalopatía (semanas)	≤ 1	$> 1 \text{ y } \leq 4$	$> 4 \text{ y } \leq 26$
Edema cerebral	Frecuente	Frecuente	Infrecuente
Tiempo de protrombina	Prolongado	Prolongado	Menos prolongado
Bilirrubina	Menos elevada	Elevada	Elevada

Etiologías

Existen diversas etiologías con distintas presentaciones clínicas y pronóstico. Las causas principales se resumen en la Tabla 2.

Hepatitis virales

Causa frecuente de FHA. La hepatitis por virus A evoluciona a FHA en un 0,35% de los casos, pero por su elevada incidencia en países en desarrollo esta etiología es predominante, incluyendo Chile. La hepatitis E es más común en Europa y está

Tabla 2. Causas de falla hepática aguda

Hepatitis viral: Virus de hepatitis A, B, C, D, E, herpes simple, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpesvirus 6, influenza tipo B, virus de fiebres hemorrágicas (Lassa, ébola, Marburg) parvovirus B19.
Drogas: Paracetamol, antibióticos y antimicóticos (isoniazida, nitrofurantoina, tetraciclina, ciprofloxacino, eritromicina, amoxicilina-ácido clavulánico, sulfasalazinas); anticonvulsivantes (ácido valproico, fenitoína, carbamazepina); anestésicos (halotano); lovastatina, sales de oro, diclofenaco, ciclofosfamida, loratadina, propiltiouracilo, amiodarona, etc.
Toxinas: Hongos del grupo Amanita Phalloides, solventes orgánicos, hierbas medicinales (ginseng, valeriana, etc.); toxinas bacterianas (<i>Bacillus cereus</i> , cianobacterias).
Misceláneas: Hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, hígado graso agudo del embarazo, síndrome HELLP, Budd-Chiari, trombosis portal, insuficiencia cardíaca derecha, isquemia, infiltración tumoral aguda hepática (leucemia, linfoma, metástasis), malaria, tuberculosis, síndrome de Reye, leptospirosis.
Indeterminadas o criptogénicas: 20% a 35% de los casos.

descrito un curso más agresivo en embarazadas; en Chile no existen casos reportados de FHA. Para ambas etiologías no existe tratamiento específico. En el caso del virus B, cursa a FHA en el 0,1% a 0,5% de los casos, se acepta actualmente el uso de antivirales como entecavir.

Drogas

La hepatotoxicidad puede ser secundaria a múltiples fármacos, hierbas medicinales, suplementos, etc., que corresponden a reacciones de tipo idiosincrático, y son la segunda etiología más frecuente de FHA. La sobredosis de acetaminofeno en cambio genera hepatotoxicidad a dosis dependientes, la mayoría de las veces con fines suicidas. La dosis de riesgo es 8 g o más en adultos y aumenta en presencia de consumo de alcohol, ayuno y drogas concomitantes que estimulan el citocromo P₄₅₀. 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 ingesta (Figura 1).

Hongos

El consumo de hongos silvestres del tipo Amanita es común en zonas rurales de Chile. La toxicidad hepática es secundaria a la acción de amatoxinas. Se manifiesta con síntomas gastrointestinales horas después de la ingestión y posteriormente se hacen evidentes los síntomas de insuficiencia hepática. Es de mal pronóstico, con rápido deterioro a falla multiorgánica (FOM), siendo el único tratamiento efectivo el trasplante hepático.

Hepatitis autoinmune (HAI)

La FHA es la presentación más severa de la HAI y ocurre en el 3% a 6% de los casos. En paciente con hepatitis severa (coagulopatía sin encefalopatía hepática) o

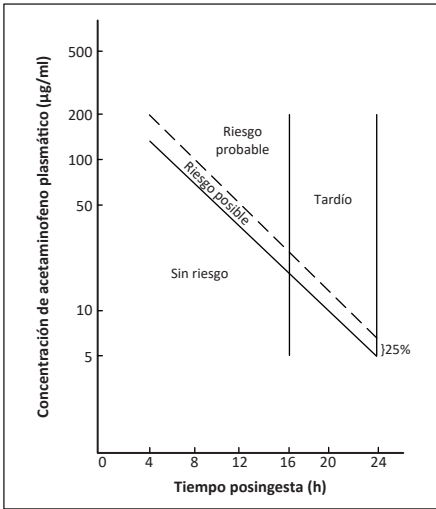


Figura 1. Nomograma de Rumack-Matthew para determinar el riesgo de daño hepático después de una sobredosis de paracetamol.

en FHA con EH grado 1 en etapas precoces, se puede plantear el tratamiento con corticoides; aunque no existe evidencia que respalde su uso en FHA y se ha asociado con un aumento del riesgo de infecciones. La espera de respuesta a tratamiento no debería retrasar la indicación de trasplante.

Evaluación inicial y soporte general

Una vez hecho el diagnóstico el paciente debe hospitalizarse en una unidad de paciente crítico para tener una evaluación continua del estado de conciencia que debe ser descrito detalladamente (Tabla 3) y debe repetirse cada 4-6 h y buscando en forma dirigida signos clínicos de la hipertensión endocraneana.

Tabla 3. Etapas de la encefalopatía hepática

Grado	Síntomas clínicos	Asterixis	EEG	Sobrevida
I	Bradipsíquico	Leve o ausente	Normal	70%
II	Conducta inapropiada (confusión, euforia) o somnolencia. Mantiene control de esfínteres	Presente y 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%

El estudio inicial al laboratorio debe incluir una evaluación de la magnitud del daño hepático y multiorgánico, debe estar dirigido hacia la búsqueda de etiologías y considerar los exámenes necesarios para un eventual enlistamiento a TH (Tabla 4).

Tabla 4. Exámenes generales y específicos para solicitar en el estudio de una Falla Hepática Aguda

Exámenes generales: Protrombina/INR, pruebas hepáticas, creatinina/BUN/electrolitos, glicemia, calcio, magnesio, fósforo, gases arterial, lactato arterial, hemograma, grupo sanguíneo y Rh, amonio arterial.
Serologías virales: Anti-VHA IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-VHC, anti-VHE IgM*, HSV1 (virus herpes simplex) IgM, VVZ (virus varicela zoster) IgM.
Anticuerpos: Antinucleares (ANA), antimúsculo liso (ASMA), antimitocondriales (AMA), anti-LKM1 y niveles inmunoglobulinas.
Otros: Niveles de acetaminofeno, determinación de drogas de abuso, ceruloplasmina**. Test embarazo (mujeres).
Imágenes: Doppler de eje portal y venas suprahepáticas o TAC de abdomen con contraste trifásico.

*Especialmente en embarazadas. **En caso de sospecha de enfermedad de Wilson. Recordar que puede estar disminuida en 50% de FHA por otras causas y en 15% de FHA por enfermedad Wilson el valor es normal.

En circunstancias específicas se emplean antidotos; en la hepatotoxicidad por acetaminofeno, se utiliza NAC vía oral o iv (dosis iv es de 150 mg/kg en dextrosa 5% en 15 minutos, luego en BIC a 12,5 mg/kg/h por 4 h, luego 6,25 mg/kg/h por 16 h; la dosis oral o por SNG es de 140 mg/kg inicial, seguido por 70 mg/kg cada 4 h por 17 dosis). Existe evidencia que el uso de NAC en pacientes con FHA secundaria a otras etiologías en fase inicial (EH grado I y II) también podría tener beneficio sobre la sobrevida libre de TH. 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.

Complicaciones y medidas específicas

Sistema nervioso central

Una de las complicaciones más graves de FHA es el desarrollo de edema cerebral e HEC. El monitoreo clínico suele ser tardío para detectar la HEC. El amonio arterial se ha identificado como un buen marcador de HEC en FHA con valores predictores > 200 $\mu\text{mol/L}$, y de mortalidad en pacientes con EH grado 3-4 utilizando un corte mayor a 120 $\mu\text{mol/L}$. El uso de lactulosa no tiene evidencia.

Medidas generales

Mantener al paciente con elevación de la cabeza a 30° para favorecer el drenaje venoso cerebral. Manejar la agitación (agente de elección es el propofol) y tratar el dolor con opiáceos. Evitar al máximo la estimulación innecesaria.

Monitoreo de la presión intracraneana (PIC)

El monitoreo directo con catéteres intracraneales es de utilidad para el diagnóstico precoz y tratamiento de la HEC, indicada en pacientes con EH grado III y IV. El objetivo del monitoreo es asegurar una PIC < a 20 mmHg y una presión de perfusión cerebral (PPC) de 60-80 mmHg. Una PPC < a 40 mmHg durante más de dos horas o una PIC > de 40 mmHg en forma sostenida se consideran contraindicaciones para el TH por alta probabilidad de daño neurológico permanente. Existe riesgo de 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. Existen enfoques no invasivos para el diagnóstico de hipertensión intracraneal: doppler transcraneal (DTC), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y medición del diámetro de la vaina del nervio óptico (ONSD). La TC y la RM pueden mostrar signos radiológicos de edema cerebral, sin embargo, la ausencia de estos signos no descarta HEC. La literatura sugiere la utilidad de la medición ONSD como método de cribado para el diagnóstico de HEC, con un corte de 5,7 mm medido 3 mm detrás del globo; existe escasa evidencia en FHF.

Prevención y tratamiento del edema cerebral

El manitol actúa como agente osmótico reduciendo el agua intracerebral. Se usa en bolos en dosis de 0,5-1 g/kg (al 20%) logrando reducir la PIC. Es el tratamiento de primera línea para la HEC. La hiperventilación produce vasoconstricción cerebral secundaria a alcalosis del LCR, reduce el flujo vascular y finalmente disminuye la presión intracraneal. Se recomienda una PaCO₂ 25-30 mmHg, su uso profiláctico no aporta ningún beneficio en cuanto a la reducción de la incidencia de edema cerebral. El nivel sérico de sodio debe controlarse estrictamente, la inducción de hipernatremia con solución hipertónica a valores de 145-155 mEq/l se relaciona con una rápida disminución de la PIC, seguido de una reducción significativa del desarrollo de HEC. La fenitoína está recomendada cuando se objetiva un estado convulsivo, no existe evidencia para su uso profiláctico. La hipotermia solo ha demostrado beneficios en modelos animales. Su principal utilidad sería controlar la HEC durante la cirugía de trasplante, pero cuenta con graves potenciales efectos adversos.

Infecciones

La sepsis complica hasta el 80% de los casos de FHA y causa la muerte en el 11%. Los signos clásicos de infección están ausentes hasta en el 30% de los pacientes infectados, por lo que se requiere de un bajo umbral de sospecha para su diagnóstico y tratamiento. Los microorganismos que predominan son las cócicas gram positivas, representando el 70%, y bacilos gram negativos. La infección por hongos habitualmente es más tardía y se detecta en aproximadamente un tercio de los enfermos.

Coagulopatía

Los trastornos de la coagulación predisponen a sangrado por sitios de punción y gastrointestinales. El manejo incluye la administración de vitamina K para excluir su déficit. El aporte de 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. La trombocitopenia bajo 50.000 requiere transfusión sólo si hay sangrado activo. La incidencia de hemorragia digestiva ha disminuido considerablemente con el uso de inhibidores de la bomba de protones que están indicados en estos pacientes. El uso de pruebas viscoelásticas, como el tromboelastograma, se ha utilizado con éxito para guiar la administración de hemoderivados antes de procedimientos invasivos, además su uso se ha asociado con una reducción en la administración de éstos y disminución de la mortalidad.

Falla renal y trastornos metabólicos

La falla renal oligúrica se presenta en el 30% de los pacientes con encefalopatía grado IV (70% si es por paracetamol) y es de mal pronóstico. La medición de urea es mal indicador de función renal en FHA porque su síntesis está reducida, se prefiere la creatinina y medición de diuresis. Cuando existe indicación, la diálisis continua ha mostrado mayor estabilidad de parámetros intracraneanos y cardiovasculares. La hipoglicemia es frecuente como consecuencia de depleción de glicógeno hepático y gluconeogénesis disminuida. Debe monitorizarse al menos cada 6-8 h, corrigiendo valores de glicemia < 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.

Manifestaciones cardiovasculares

El perfil hemodinámico de la FHA es similar al descrito en el *shock* séptico, con un gasto cardíaco elevado, y baja resistencia vascular sistémica. Se utilizan cristaloides, seguido de drogas vasopresoras (noradrenalina, adrenalina), el objetivo es mantener PAM \geq 70 mmHg y PPC de 60-80 mmHg.

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.

Trasplante hepático y terapias de sustitución

El TH es la única terapia que ha cambiado en forma categórica el pronóstico de la FHA. La sobrevida de los pacientes sometidos a esta intervención es algo menor a la obtenida en el trasplante hepático electivo y en general presenta una mayor tasa de complicaciones. Sin embargo, en la actualidad en la mayoría de los centros es cercana al 75% a 5 años. La mayoría de los centros en el mundo han adoptado los criterios del King's College de Londres, además actualmente se utilizan los criterios de MELD, Clichy, entre otros (Tabla 5). Estos criterios no son del todo infalibles, por lo que la decisión de trasplante no debe ser considerada exclusivamente basada en estos crite-

rios, sino en el cuadro clínico completo y evaluado por un equipo con experiencia en trasplante. Además, se debe destacar que existen contraindicaciones médicas y sociales para el trasplante: daño cerebral irreversible, sepsis no controlada, *shock* refractario, 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 y hasta ahora ninguno ha demostrado beneficios en el tratamiento de FHA. Por lo tanto, no existe evidencia para su uso en forma rutinaria.

Tabla 5. Criterios de inclusión a la lista de trasplante hepático por falla hepática fulminante ocupados en Chile

Criterios Kings College. Factores predictivos de mortalidad en la FHA de acuerdo a los criterios del King's College Hospital London.	
FHA no asociada a acetaminofeno*	<p>Criterio mayor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de protrombina > 100 s (INR > 6,5) independiente del grado de encefalopatía <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad < 10 o > 40 años - Etiología hepatitis no-A, no-B, reacción a drogas o enfermedad de Wilson - Duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía > 7 días - Tiempo de protrombina > 50 s (INR ≥ 3,5) - Bilirrubina sérica > 17 mg/dl
FHA asociada a acetaminofeno**	<p>Criterio mayor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PH < 7,3 (independiente del grado de encefalopatía) <p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de protrombina > 100 s (INR > 6,5) - Creatinina sérica > 3,4 mg/dl en pacientes con encefalopatía grado III o IV

*La presencia de un criterio mayor o de tres criterios menores predicen 98% de mortalidad si no ocurre trasplante, y para los que no cumplen estos criterios el 82% de sobrevida libre de trasplante sólo con soporte médico. **La presencia de un criterio mayor o de los dos criterios menores predice más de 95% de mortalidad.

Criterios de Clichy-Villejuif	<ul style="list-style-type: none"> - Niveles de factor V < 20% (menores 30 años) o < 30% (mayores 40 años) - Encefalopatía grado 3-4
Score de MELD (Model for End stage Liver Disease)	- MELD mayor o igual a 30 puntos

Referencias

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e., et al., EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66(5):1047-1081.
2. Rovegno M, Vera M, Ruiz A, Benítez C. Current concepts in acute liver failure. *Ann Hepatol* 2019;18(4):543-552.

3. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369(26):2525-2534.
4. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute Severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation? *Liver Transpl.* 2019;25(6):946-959.
5. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722.
6. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Rep* 2020;2(6):100149.
7. Darweesh SK, Ibrahim MF, El-Tahawy MA. Effect of N-Acetylcysteine on Mortality and Liver Transplantation Rate in Non-Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: A Multicenter Study. *Clin Drug Investig.* 2017;37(5):473-482.
8. Niranjani-Azadi AM, Araz F, Patel YA, et al. Ammonia Level and Mortality in Acute Liver Failure: A Single-Center Experience. *Ann Transplant.* 2016;21:479-483
9. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet* 2019;394(10201):869-881.
10. Bernal W, Williams R. Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;16(Suppl 1):45-55.

LESIONES HEPÁTICAS BENIGNAS

Dr. Máximo J. Cattaneo B.

Introducción

Las lesiones hepáticas benignas (LHB) son un grupo heterogéneo de masas sólidas, quísticas o áreas de tejido que se identifican como una parte anormal del hígado.

Las LHB pueden originarse en todo tipo de células hepáticas: hepatocitos, línea mesenquimatosa y colangiocelular, es allí donde radica su heterogeneidad cuyas características en las imágenes pueden a veces plantear dificultades en el diagnóstico diferencial con lesiones malignas primarias y secundarias.

Con el advenimiento de nuevas tecnologías en el área de la radiología, mejoras técnicas y la mayor accesibilidad a las mismas, se ha incrementado la detección y diagnóstico de lesiones focales hepáticas. Si el hallazgo de estas lesiones se da en el contexto de un paciente asintomático y sin antecedentes, se denomina a las mismas como incidentaloma o hallazgo incidental.

Por lo general este tipo de lesiones no genera sintomatología y cuando lo hacen es debido a un aumento significativo de su tamaño, pudiendo causar dolor abdominal o manifestaciones secundarias excepcionales como ictericia obstructiva, fiebre o hemoperitoneo.

Se debe recabar información sobre la consulta que derivó en la realización de estudios de imágenes, antecedentes médicos y/o alguna condición que se asocie con el desarrollo de lesiones hepáticas. En ese sentido cobra importancia evaluar cualquier factor de riesgo de enfermedad hepática crónica, antecedentes de neoplasias o síntomas constitucionales. A su vez, antecedentes de infecciones o viajes recientes. Por último, antecedentes de ingesta de fármacos, tales como anticonceptivos orales o andrógenos.

El estudio radiológico suele ser el aspecto más importante en la evaluación de una lesión hepática. En un estudio publicado por Kaltenbach et al. se evaluó la presencia de lesiones focales benignas en un total de 45.319 pacientes con una prevalencia de 15,1% de este tipo de lesiones en la población de estudio.

A nivel local, se llevó a cabo un estudio por G. Horta et al. publicado en 2015, en donde se evaluaba la prevalencia de lesiones hepáticas benignas en estudios tomográficos, objetivando el hallazgo de dichas lesiones en un 38,4% de un total de 1.184 tomografías realizadas. Si bien, en este estudio un porcentaje de pacientes tenía antecedentes de alguna neoplasia en estudio, pudiendo estar sesgado por llevarse a cabo en un centro de mayor complejidad, un porcentaje elevado de hallazgos (37,5%) se presentaban como verdaderos incidentalomas.

A continuación, haremos referencia a las lesiones hepáticas benignas más frecuentes en la práctica clínica describiendo sus características más importantes.

Quiste hepático simple

Es la lesión hepática benigna más frecuente. Se cree que su origen se debe a un defecto en la formación de los conductos biliares intrahepáticos a nivel intrauterino,

dando lugar consecuentemente a conductos aberrantes dilatados que carecen de conexión con el resto del sistema biliar. Esta hipótesis se asienta debido al hallazgo de epitelio de la vía biliar en el revestimiento de estas lesiones.

Estudios de autopsias y laparotomías sitúan la incidencia de estas lesiones en la población general en 0,2% a 1%. En cuanto a distintas series de estudios con ecografía, demostraron que la frecuencia real de estas lesiones es mucho mayor, encontrándose entre 2,5% y 10,5% de la población general. En estudio de prevalencia local por G. Horta et al., fue el hallazgo más frecuente de lesiones hepáticas en tomografía con un 24% del total de lesiones halladas. Predominan en mujeres y su prevalencia aumenta a mayor rango etario. Con mayor frecuencia asientan en el lóbulo hepático derecho.

Clínica

Su tamaño varía desde pocos milímetros hasta 10 cm o más, pudiendo producir manifestaciones clínicas secundarias a compresión. Son lesiones uniloculares, de contenido claro y recubiertas por una sola capa de células cilíndricas. Por lo general se manifiestan en forma solitaria, aunque también pueden ser múltiples. En el caso que se manifiesten de forma difusa por todo el parénquima, de tamaño variable, se denomina poliquistosis hepática del adulto.

Si bien, en la mayoría de los casos se manifiestan como verdaderos incidentomas, pueden manifestarse en forma sintomática, habitualmente por un aumento significativo de su tamaño. En esta situación los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, saciedad precoz, ictericia o manifestaciones de hipertensión portal. Como complicaciones, se puede producir ruptura de los mismos, sangrado o infecciones.

La enfermedad de Caroli se caracteriza por la dilatación sacular multifocal de los conductos biliares intrahepáticos de origen congénito. Es una entidad poco frecuente, que puede progresar a hipertensión portal y cirrosis o manifestarse como colangitis y abscesos hepáticos debido a litiasis intrahepática.

Diagnóstico

La ecografía es el método diagnóstico más frecuente, presentándose como lesiones anecoicas homogéneas, de forma redondeada u ovalada, con bordes lisos bien definidos y zona de refuerzo posterior.

La tomografía computada (TC) confirma la densidad del agua y no se observa ningún realce después de la administración de contraste.

En resonancia magnética (RM), los quistes simples muestran una intensidad de señal muy baja, homogénea en secuencias de T1 (isointenso a fluido), intensidad de señal muy alta en secuencias T2 sin restricción a la difusión.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial entre absceso, quiste hidatídico, bilioma, cistoadenocarcinoma, entre otros. Si se presentan como incidentomas, con características imagenológicas típicas en pacientes sin antecedentes, no debiera haber necesidad de realizar estudios de mayor complejidad, siendo aconsejable la realización de una nueva ecografía de control posterior: de mantener estabilidad no se recomienda continuar rutinariamente controles imagenológicos.

Tratamiento

Muy infrecuente, de requerirse se realiza un drenaje percutáneo, por vía laparoscópica o laparotomía. En el caso de infecciones, drenaje y antibioticoterapia endovenosa.

Hemangiomas

Es la lesión sólida benigna más frecuente. Están presentes en el 0,4%-20% de la población general llegando a su mayor número en series de autopsias. En general, se estima que la prevalencia de hemangiomas es de alrededor del 5% en las series de imágenes. Se diagnostican con mayor frecuencia en población de entre 30 y 50 años. Presentan una prevalencia mayor en el sexo femenino en proporciones variables que van desde 1,2: 1 hasta un máximo de 6: 1. La lesión consiste en cavidades vasculares de diferentes tamaños llenas de sangre, revestidas por una simple capa de células endoteliales planas, entramadas por tejido conectivo. Los hemangiomas hepáticos suelen ser pequeños (< 4 cm) y solitarios, aunque pueden alcanzar hasta los 20 cm de diámetro.

Clínica

La mayoría son diagnosticados incidentalmente en estudios de imágenes. Las manifestaciones sintomáticas pueden deberse a ruptura, trombosis, hemorragia intratumoral o debido a su tamaño, ya que, los “hemangiomas gigantes” (miden 10 cm o más) pueden manifestarse como dolor y características de un síndrome de reacción inflamatoria y coagulopatía denominado síndrome de Kasabach-Merritt (KMS).

Diagnóstico

Las características ecográficas son de una masa hiperecogénica homogénea, de menos de 3 cm de diámetro, con realce acústico y márgenes nítidos.

La RM constituye el método de elección en aquellos casos en que la lesión sea pequeña, difícil de caracterizar o en pacientes con sospecha de cáncer. Característicamente se manifiesta como hipointenso en T1 y marcadamente hiperintenso en T2. En fases dinámicas muestra un llenado característico desde la periferia hacia el centro.

Tratamiento

El hemangioma es una lesión con curso asintomático, incluso al seguimiento a largo plazo se ha evidenciado una predisposición a un leve incremento en el tamaño sin que ello signifique una mayor tasa de complicaciones. Se prefiere el manejo conservador a excepción de casos sintomáticos o hemangiomas gigantes, en los cuales la resección quirúrgica o la embolización aparecen como las opciones terapéuticas de elección.

Adenoma hepatocelular

El adenoma hepatocelular (AHC) es una lesión epitelial benigna poco frecuente con una prevalencia de 0,001% a 0,004% en la población general. Es 10 veces

menos frecuente que la hiperplasia nodular focal. Tiene un claro predominio en el sexo femenino con una relación 10:1 con una mayor frecuencia en mujeres jóvenes de entre 35 y 40 años.

Numerosos estudios han demostrado la asociación entre factores hormonales y el desarrollo de este tipo de lesiones. Esto claramente está demostrado por aumento de su incidencia en aquellas mujeres con antecedentes de consumo crónico de anticonceptivos orales (ACO), llegando a ser entre 30 y 40 veces superior que mujeres sin uso de anticonceptivos.

Si bien se relaciona con mayor frecuencia al uso de ACO, hay otros factores de riesgo que se asocian al desarrollo de este tipo de lesiones, tales como enfermedades congénitas del almacenamiento de glucógeno y la ingesta de esteroides anabólicos. A su vez, se ha demostrado un aumento de estas lesiones en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, incluso demostrando mayor progresión de AHC debido a estas causas.

Dados los avances en el estudio genético y molecular, se ha permitido identificar varios tipos de proliferaciones clonales que incluyen varios subgrupos moleculares de AHC.

Clínica

Pueden representar un hallazgo incidental en una cuarta parte de los pacientes. Por consecuencia, es un tumor que con frecuencia se manifiesta en forma sintomática produciendo síntomas como dolor abdominal en hipocondrio derecho o efecto de masa.

A diferencia de otras lesiones benignas hepáticas, presentan como complicaciones frecuentes el sangrado y su ruptura, con consecuente hemoperitoneo. Esta manifestación clínica se suele dar en adenomas mayores a 5 cm. Agregado a esto, son tumores que pueden tener predisposición a transformación maligna.

Acorde a distintas anomalías genéticas y características histopatológicas de proliferaciones clonales, se han clasificado en 4 grupos:

- ***Adenomas inflamatorios:*** representan del 40%-55% de los adenomas, su principal mutación es a nivel de IL-6. Se observan con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino con obesidad y/o síndrome metabólico, así como en el contexto de un alto consumo de alcohol. Se pueden manifestar con dolor y con frecuencia presentan complicaciones hemorrágicas. En un porcentaje menor puede tener transformación maligna.
- ***Adenomas esteatósicos:*** representan el 30%-40% de los adenomas, la mutación del factor nuclear 1 α del hepatocito (HNF-1 α) induce lipogénesis, dando su característica esteatosis homogénea en las imágenes. Se dan con frecuencia en mujeres y hay una franca asociación con el uso de ACO. Rara vez presentan complicaciones por lo que su diagnóstico por lo general es incidental.
- ***Adenomas por mutación de B catenina:*** representa el 10%-20% de los adenomas. Frecuente en hombres usuarios de esteroides anabólicos y también por enfermedades de glucógeno. En los primeros se ha visto un alto riesgo de transformación hacia hepatocarcinoma (HCC).
- ***Adenomas no clasificados:*** representan el 5%-10% de los adenomas.

Diagnóstico

Al ser un grupo heterogéneo de lesiones, las características imagenológicas difieren según el subtipo. La presencia de grasa o componente telangiectásico son las expresiones más frecuentes que identifican los distintos grupos, por lo que, por lo general, se prefieren imágenes contrastadas que tengan una adecuada sensibilidad para identificar el componente grasa, entre otros.

En ese sentido, si bien tanto la ecografía como los TC son de utilidad, es aquí donde la RM cobra relevancia por su capacidad de identificar la grasa intralesional permitiendo identificación de sus subtipos, basándose en patrones imagenológicos característicos.

Es así como los adenomas inflamatorios se van a manifestar por sus características telangiectásicas, mientras que los adenomas por mutación de la HNF-1 α , se manifestarán con esteatosis como signo guion. El AHC tipo mutación de β catenina se manifestará como una lesión heterogénea, que puede dificultar su diferenciación con el HCC.

Tratamiento

El manejo de los AHC requiere estrategias terapéuticas más agresivas que las demás LHB, dada su alta tasa de complicaciones hemorrágicas como así también la progresión a hepatocarcinoma. Se deben identificar factores de riesgo, tales como el uso de ACO, anabólicos, obesidad, síndrome metabólico y consecuentemente suspenderlos o corregir dichas condiciones.

En ese sentido se sugiere una repetición precoz de RM entre los 4-6 meses, para evaluar el comportamiento de los adenomas. De disminuir de tamaño o mantener estabilidad, se puede continuar con controles regulares con imágenes. En el caso de presentarse como heterogéneos, evidenciar crecimiento, tamaños mayores a 5 cm o características exofíticas deben ser derivados a centros de mayor complejidad para su adecuado estudio histopatológico y eventual conducta quirúrgica (entre otras opciones terapéuticas).

Hiperplasia nodular focal

La hiperplasia nodular focal (HNF) es una de las LHB más frecuentes (8% a 9% de todos los tumores hepáticos primarios). Se considera que su origen se debe a la presencia de una anomalía vascular (ya sea de portal o arterial hepática) que, bajo estimulación hormonal, determina el crecimiento de una masa que representa una malformación hamartomatosa.

En series de autopsias presentó una prevalencia estimada del 0,4% al 3%. La HNF es más frecuente en mujeres (8: 1) entre los 30-50 años. En la gran mayoría de los casos suelen ser lesiones pequeñas (menores a 5 cm) y solitarias. En un 30% de los casos suelen ser múltiples y, ocasionalmente, encontrarse en forma conjunta con hemangiomas.

Clinica

La presentación asintomática es la más frecuente (hasta un 90% de los casos), razón por la cual su hallazgo suele ser incidental. Si su crecimiento es mayor a lo habitual puede manifestarse como una masa palpable en hipocondrio derecho. Las complicaciones suelen ser infrecuentes siendo éstas la trombosis intratumoral o necrosis.

Diagnóstico

Las características histopatológicas típicas se manifiestan en los hallazgos imagenológicos. En la ecografía, la HNF suele ser levemente hipo o isoecoica. En el doppler, las arterias centrales tienen un patrón de rueda de carro. Como expresión imagenológica, tanto en TC como en RM, se evidencia una captación homogénea en fase arterial, con una cicatriz central de menor intensidad, presentando una fase de lavado portal precoz con hiperintensidad de la cicatriz central en esta fase. Característicamente se vuelve hiperintensa en fase tardía, con contraste hepatoespecífico, debido a la acumulación de contraste en el tejido fibroso.

Tratamiento

Al ser lesiones con baja tasa de complicaciones se aconseja habitualmente un manejo conservador. En los casos con manifestaciones sintomáticas significativas o complicaciones de relevancia, la cirugía debe ser considerada como la terapéutica de elección.

Conclusión

Las LHB suelen ser hallazgos incidentales en pacientes asintomáticos. Se debe evaluar el contexto clínico a la hora de enfrentarnos a un paciente con una lesión hepática. En ese sentido es importante indagar acerca de los antecedentes del paciente, factores de riesgo, realizar estudios de rutina como laboratorio y considerar qué estudio imagenológico es el más pertinente para la lesión hepática en estudio.

Si se trata de lesiones tales como quistes hepáticos simples, hemangiomas o esteatosis focal, característicamente benignas, de pequeño tamaño y homogéneas, no requieren de mayor caracterización ni controles.

Si por el contrario son lesiones difíciles de caracterizar, de carácter heterogéneo, de gran tamaño o en el contexto de paciente con factores de riesgo implícitos, debemos realizar una derivación oportuna para manejo por un especialista.

Referencias

1. Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, et al. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(1):25-32. doi: 10.1007/s00261-015-0605-7.
2. Horta G, López M, Dotte A, et al. Lesiones focales hepáticas benignas: un hallazgo frecuente a la tomografía computada. *Rev Med Chile* 2015;143(2):197-202.

3. Shaked O, Siegelman ES, Olthoff K, Reddy KR. Biologic and clinical features of benign solid and cystic lesions of the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):547-562.
4. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>.
5. Grazioli L, Ambrosini R, Frittoli B, Grazioli M, Morone M. Primary benign liver lesions. *Eur J Radiol*. 2017;95:378-398. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.08.028.
6. Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, et al. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int* 2012;32:1217-1221.
7. Tsilimigras DI, Rahnama-Azar AA, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Current Approaches in the Management of Hepatic Adenomas. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(1):199-209. doi: 10.1007/s11605-018-3917-4.
8. Colombo M. Diagnosis of liver nodules within and outside screening programs. *Ann Hepatol*. 2015;14(3):304-309. PMID: 25864209.
9. Colombo M. EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of Benign Liver Tumors. *Clinical Liver Disease* 2020;15:133-135. <https://doi.org/10.1002/cld.933>.
10. Suh CH, Kim KW, Kim GY, Shin YM, Kim PN, Park SH. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;25:950-960.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Dres. Alejandro Villalón F. y Carlos Benítez G.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primario que más frecuentemente afecta al hígado (90% de los tumores primarios). Para su desarrollo es necesario portar una hepatopatía crónica, con o sin cirrosis, siendo la presencia de cirrosis determinante de mayor riesgo (entre 1% y 8% desarrollará un CHC cada año). Es el séptimo cáncer más común y el cuarto más letal en el mundo. Su incidencia ha aumentado alrededor de un 75% entre 1990 y 2015. En el año 2016 se diagnosticaron un millón de nuevos casos, lo que equivale a 829.000 muertes y 20,6 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVISA). Existe una amplia variabilidad geográfica, siendo su incidencia mayor en el África Sub-Sahariana y Asia oriental. En Chile la incidencia y mortalidad ajustadas por edad, estimadas al año 2020 son de 4,8 y 4,5 por 100.000 habitantes según GLOBOCAN. Además de la cirrosis, se reconocen como factores de riesgo el sexo masculino, la edad, la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB), la hepatitis crónica por virus C (VHC), la exposición a aflatoxina, el hígado graso metabólico (MAFLD) y el consumo de alcohol y tabaco.

En estadios precoces, cuando la posibilidad de acceder a un tratamiento curativo es mayor, el CHC suele ser asintomático, ya que sus manifestaciones dependen fundamentalmente de la masa tumoral y del grado de función hepática. Esto releva la necesidad de realizar un tamizaje efectivo. En el otro extremo del espectro de presentación se encuentran los casos intensamente sintomáticos asociados a insuficiencia hepática, baja de peso y gran compromiso del estado general, lo que se asocia a un extenso compromiso tumoral, muchas veces con invasión macrovascular y/o extensión extrahepática e implica una restricción de las opciones terapéuticas.

En este capítulo abordaremos los desafíos relacionados con el diagnóstico precoz del CHC, etapificación y tratamiento según su estadio.

Etiología

Las etiologías asociadas a la aparición del CHC son variadas. La principal causa a nivel mundial es la infección crónica por VHB seguida de la enfermedad hepática asociada al consumo excesivo de alcohol. Dado la variabilidad etiológico/geográfica, en occidente, una de las principales causas es la infección crónica por VHC. Por ello, la vacunación (VHB) y las terapias pangenotípicas (VHC) han mostrado ser capaces de reducir la incidencia de CHC.

En los últimos años ha adquirido especial relevancia el MAFLD dado el incremento sostenido de población con alteraciones metabólicas como diabetes, obesidad y síndrome metabólico. A nivel mundial se estima que 1 de cada 4 personas tiene

MAFLD y en Chile se estima una prevalencia de 23,4%. Existe una curva claramente ascendente del número de casos de CHC asociados a esta etiología, donde se reportan un mayor número de casos de CHC en hígado no cirrótico, siendo esta cifra diferente al compararla con las 3 etiologías previamente descritas. Más aún, en pacientes con esteatosis hepática el riesgo de CHC aumenta en la medida que se suman comorbilidades dependientes de disfunción metabólica tales como obesidad, hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia.

Tamizaje

Dado que el CHC puede tener una presentación oligosintomática la realización de tamizaje es vital para favorecer un diagnóstico precoz que permita optar a terapias curativas. La principal evidencia que sustenta la realización del tamizaje proviene de un estudio chino realizado en pacientes no cirróticos con infección por VHB donde se evidenció que la realización de ecografía abdominal sumado a alfa-fetoproteína (AFP) cada 6 meses logró pesquisar un mayor número de hepatocarcinomas y en estadios más tempranos logrando disminuir la mortalidad por CHC en un 37%. Un metaanálisis reciente realizado en pacientes cirróticos mostró resultados que apoyan lo anterior. La sensibilidad de la ecografía para la detección de CHC en etapa temprana depende de su periodicidad. Así, un intervalo de 12 meses tiene una sensibilidad de 50%, mientras que si se realiza cada 6 meses esta aumenta al 70% sin diferencias respecto a un intervalo menor (cada 3 meses). A la luz de la evidencia actual se recomienda que el tamizaje sea realizado con ecografía abdominal por un radiólogo experto cada 6 meses sin necesariamente incluir la AFP, dado que su elevación en pacientes cirróticos es poco específica e infrecuente en los CHC en etapa temprana. Algunos falsos positivos están dados por la cirrosis avanzada, hepatitis B o C activa, colangiocarcinoma, entre otros.

El principal problema del tamizaje es su baja adherencia (23% en USA, 21% en Europa, 45% en América del Sur y 58,5% en Asia) siendo mucho menor a lo realizado en otros cánceres como el de colon o de (70% *versus* menos del 40%). En este contexto, se encuentran en desarrollo otros métodos como los microRNA y la biopsia líquida, algunos con resultados promisorios. Por todo lo anterior, sobre todo en pacientes con función hepática preservada, el tamizaje tiene un rol central y debe ser indicado por médicos generales o internistas como parte de la aproximación básica a los pacientes con cirrosis.

Diagnóstico

El objetivo principal es el diagnóstico precoz y preciso para ofrecer tratamientos con fines curativos o que permitan prolongar la supervivencia. En este contexto hoy hay amplio consenso en que el diagnóstico histológico no es estrictamente necesario en el CHC, pues la capacidad diagnóstica de las imágenes dinámicas como la tomografía computada (TC) trifásica o la resonancia nuclear magnética (RNM)

con gadolinio en lesiones mayores a 1 cm es excelente. El hallazgo radiológico característico para este tipo de lesiones es la presencia de hiperrealce en la fase arterial con el consecuente “barrido o lavado” en la fase venosa tardía (Figura 1). En caso de las lesiones menores de 1 cm se sugiere el seguimiento imagenológico en 3-4 meses para evaluar estabilidad *versus* crecimiento. Una alternativa cada vez más disponible en Chile es realizar una RNM con medio de contraste hepatoespecífico (Multihance® o Primovist®) con lo cual se logra una mejor sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica.

Actualmente existen criterios imagenológicos que se aplican tanto a TC como a RNM, cuya finalidad es estandarizar la terminología para una correcta interpretación de lesiones hepáticas sospechosas de corresponder a CHC. En la actualidad la clasificación LI-RADS (*Liver Imaging Reporting And Data System*) cuya última actualización se realizó el año 2018, es la mayormente utilizada. En esta, las lesiones se categorizan desde un nódulo LI-RADS 1 (definitivamente benigno) hasta LI-RADS 5 (definitivamente CHC con una especificidad del 98%). Su uso seriado permite evaluar cambios de comportamiento en lesiones sospechosas.

La biopsia se reserva sólo para casos especiales, dado que es un examen invasivo no exento de complicaciones como la hemorragia postpunción y la siembra tumoral en el trayecto de la punción.

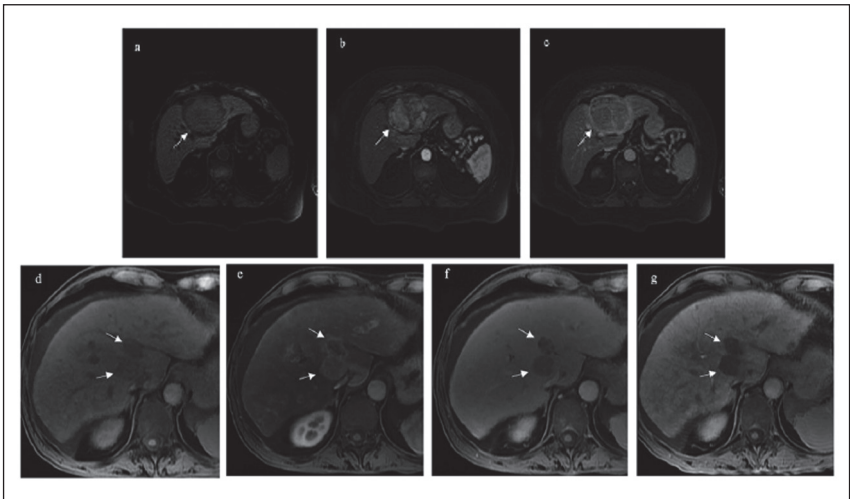


Figura 1. Hepatocarcinoma ubicado en segmento IV que capta gran cantidad de contraste y se observa hipervascular respecto a la imagen no contrastada (a y b). En las fases tardías típicamente se observa un lavado evidente del contraste y la formación de una pseudocápsula (c). En la resonancia nuclear con contraste hepatoespecífico se observan dos lesiones (flechas) las cuales se observan hipervasculares en la fase arterial respecto a la imagen sin contrastar (d y e). En la fase venosa ambas lesiones presentan lavado (f). Característicamente, en la fase de excreción hepatobiliar ambas lesiones se observan marcadamente hipointensas respecto al parénquima circundante (g).

Etapificación

Luego del diagnóstico de CHC se debe evaluar su extensión, con la salvedad que, al corresponder a una patología que afecta en su mayoría a pacientes cirróticos, la evaluación debe abarcar la presencia y grado de hipertensión portal, la función hepatocelular, la presencia de complicaciones tales como trombosis tumoral y el estadio funcional del paciente. Es así como se han desarrollado diversos sistemas de estadiaje, sobre los cuales se abordarán dos de amplia utilidad y que tienen la ventaja de poder adjudicar terapias específicas a diferentes estadios:

BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*): Sistema que divide a los pacientes en cinco categorías (desde “0” a “D”) basadas en el *performance status* (ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group), grado de suficiencia hepática (CHILD-Pugh) y características imagenológicas del CHC (número de lesiones, tamaño y extensión tumoral). Además de clasificar, este sistema vincula cada estadio a una rama de tratamiento. Es considerado actualmente el sistema de referencia en occidente dada su simplicidad y su buena capacidad predictiva de supervivencia. En Chile es el sistema que se emplea para asignar pronóstico y tratamiento incluyendo el trasplante hepático, por lo que familiarizarse con su uso es de gran relevancia para los gastroenterólogos (Figura 2).

HKLC (*Hong Kong Liver Cancer*): Corresponde a otro sistema de etapificación que clasifica a los pacientes según ECOG, Child y el “estatus tumoral” (basado en categorías que dependen del tamaño tumoral, número de lesiones y presencia de invasión venosa intrahepática). Igual que BCLC, cada etapa va asociada a una opción de tratamiento. Estudios recientes han mostrado cierta superioridad frente a BCLC en cohortes occidentales para predecir pronóstico y en identificar pacientes candidatos a terapias más agresivas (comparado con BCLC) mejorando supervivencia.

Tratamiento

Si el CHC se detecta en etapas precoces puede ser curado, aunque sólo 15% de ellos es detectado en esta situación en gran parte debido a deficiencias en la realización sistemática del tamizaje. La evaluación de estos pacientes debe ser multidisciplinaria (hepatología, radiología intervencional, cirugía y oncología) lo cual se ha asociado a mejoría en la supervivencia. Las terapias disponibles actualmente se pueden dividir en curativas, de paliación y sistémicas.

Curativas

Por definición tienen la potencialidad de curar la enfermedad. Existen distintas opciones las que se aplican dependiendo de las características tumorales, la presencia de hipertensión portal y la función hepática. Entre ellas se encuentran:

a. Resección quirúrgica

Procedimiento de elección para pacientes no cirróticos o cirróticos Child A sin hipertensión portal, con tumores únicos. Se asocia a una mortalidad de 2% a 3% en pacientes cirróticos. En pacientes bien seleccionados se alcanza una supervivencia a 5 años de entre un 41% a 77%.

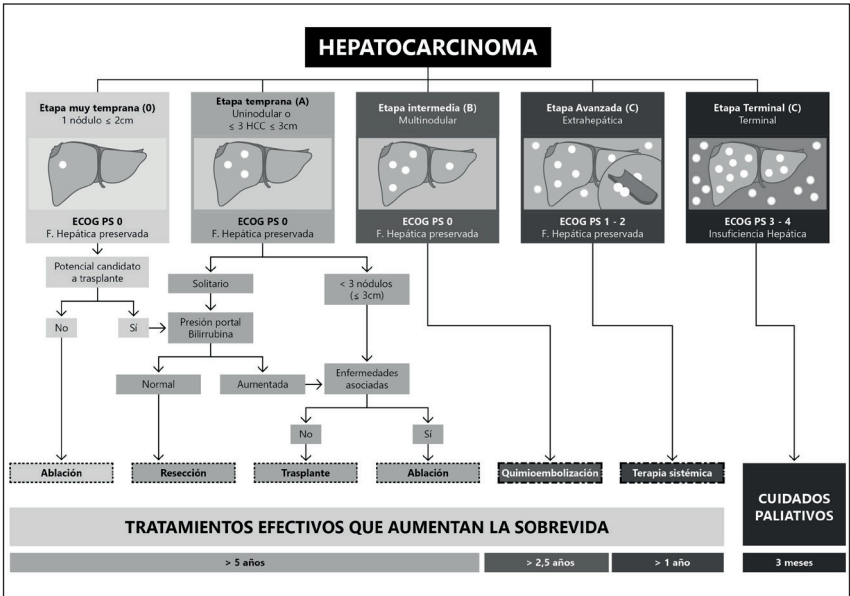


Figura 2. Sistema de estadiaje BCLC. Se describen cinco estadios diferenciados según número y tamaño de los nódulos, compromiso vascular o extrahepático, presencia de hipertensión portal, disfunción hepática y estadio funcional del paciente. Interessantemente, este sistema permite asignar terapias a cada estadio incluyendo los cuidados de fin de vida en la etapa D. ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

b. Trasplante hepático

Terapia de elección para pacientes cirróticos con hipertensión portal, compensados o descompensados (Child B o C). Existen diversos sistemas de selección para ingresar a la lista de trasplante hepático. Actualmente en Chile se utilizan los criterios de Milán (1 nódulo único ≤ 5 cm o 3 nódulos cada uno ≤ 3 cm), con posibilidad de utilizar criterios expandidos en caso de progresión (criterios de San Francisco) o de de-estadiaje o *downstaging* (esto se refiere a la posibilidad de reducir la masa tumoral para hacer caer al paciente dentro de los criterios de Milán), siendo esto resuelto en un comité multidisciplinario. La baja tasa de donantes cadavéricos en Chile (aproximadamente 7 por cada millón de personas) ha hecho necesario explorar la opción del trasplante con donante vivo de adulto a adulto. Tras el trasplante hepático la supervivencia y recurrencia a 5 años son de ≥ 70% y 15% respectivamente.

c. Ablativas

Corresponden a la radiofrecuencia y las microondas, basadas en la destrucción de las células tumorales mediante energía térmica (la primera energía eléctrica y

la segunda electromagnética). El proceso de muerte celular se produce desde el centro hacia la periferia, por ende, está indicada en nódulos ≤ 3 cm para asegurar una adecuada necrosis de los bordes. Hasta en el 80% de los casos logra una respuesta completa. Los estudios a la fecha muestran que tanto la radiofrecuencia como las microondas son equivalentes y la elección depende de la experiencia de cada operador.

Paliación

Debe entenderse como terapias no curativas que podrían permitir, en pacientes seleccionados, el de-estadiaje y enlentecer la progresión tumoral para así prolongar la supervivencia. Se cuenta con:

1. Transarteriales

Procedimientos realizados por radiología intervencional.

- a. ***Embolización transarterial (ETA) y quimioembolización transarterial (QETA).*** Ambas corresponden a terapias locorregionales no curativas, por lo que están indicadas a pacientes en estadio intermedio BCLC. Se basan en aprovechar la irrigación preferentemente arterial del CHC en comparación a la irrigación preferentemente portal del tejido hepático normal. La ETA se sustenta en la oclusión del flujo arterial tumoral, mientras que en la QETA se administran también citostáticos selectivamente por vía arterial para evitar su efecto sistémico, logrando también un efecto en el flujo. A la fecha no se han determinado diferencias significativas en la supervivencia otorgada por ambas terapias. Complicaciones asociadas a estos procedimientos son el síndrome posembolización y la descompensación de la cirrosis.
- b. ***Radioembolización.*** Técnica que se basa en el empleo de partículas cargadas con Itrio-90, sin efecto isquémico (puede utilizarse en presencia de trombosis portal), generando menos impacto en la función hepática. Parece tener un impacto en la supervivencia similar al de las otras terapias transarteriales.

2. Radioterapia

Antiguamente no era considerada dentro del arsenal terapéutico por el daño hepático secundario a la irradiación completa del órgano. Actualmente la radioterapia estereotáxica de cuerpo (SBRT) permite administrar dosis ablativas de radiación con cifras de control local comparables con otras terapias ablativas, especialmente en localizaciones complejas, aunque a la fecha no existen estudios aleatorizados que comparen ambas terapias.

Sistémicas

Terapias paliativas dirigidas a pacientes con CHC avanzado con función hepática preservada o levemente deteriorada (Child A-B). El primer fármaco en mostrar beneficio en sobrevida fue sorafenib –un inhibidor de tirosinkinasa– aunque su efecto fue relativamente pequeño logrando prolongar la supervivencia en 3 meses comparado

con placebo (estudio SHARP). Luego de 10 años de latencia aparecieron nuevas terapias destacando entre ellas nuevos inhibidores de tirosinkininas (lenvatinib, regorafenib y cabozantinib); antiangiogénicos (ramucirumab) y más recientemente inmunoterapia con atezolizumab combinado con bevacizumab. Con la evidencia actualmente disponible, la elección en primera línea de tratamiento corresponde a atezolizumab + bevacizumab, una terapia combinada con menor tasa de efectos adversos que logró mejorar la supervivencia comparada con sorafenib (estudio IMbrave 150). En caso de no tolerar la inmunoterapia, la primera línea seguiría con sorafenib o lenvatinib de forma indistinta y como segunda línea, dependiendo de si existió o no tolerancia a sorafenib se puede optar por regorafenib, cabozantinib o ramucirumab.

Conclusión

El CHC es una neoplasia con presentaciones que van desde su diagnóstico incidental a la insuficiencia hepática y se presenta en hígados con algún tipo de hepatopatía crónica, especialmente cirróticos, cuya incidencia y mortalidad van en aumento y que no requiere histología para su diagnóstico. El tamizaje, pese a sus amplios beneficios, es insuficientemente realizado a nivel mundial. La etapificación depende de distintas variables y se asocia a terapias específicas. Existen múltiples alternativas terapéuticas, tanto invasivas como no invasivas y algunas pueden ser curativas. El diagnóstico temprano y la evaluación multidisciplinaria son claves para mejorar su pronóstico.

Referencias

1. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-1568.
2. Singal AG, Mittal S, Yerokun OA, et al. Hepatocellular Carcinoma Screening Associated with Early Tumor Detection and Improved Survival Among Patients with Cirrhosis in the United State. *Am J Med.* Elsevier Inc.; 2017;130(9):1099-1106.
3. Ronot M, Fouque O, Esvan M, et al. Comparison of the Accuracy of AASLD and LI-RADS Criteria for the Non-Invasive Diagnosis of HCC Smaller than 3 cm. *J Hepatol.* European Association for the Study of the Liver; 2018;68(4):715-723.
4. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology.* 2018;289(3):816-830.
5. Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, et al. Liver Transplantation *Versus* Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Intention to Treat: Attempt to Perform an Ideal Meta-Analysis. *Liver Transpl.* 2017;23(6):836-884.

6. Liu W, Zheng Y, He W, et al. Microwave vs Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria: A Propensity Score Analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:671-681.
7. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.

INDICACIONES, MANEJO GENERAL Y SEGUIMIENTO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Dres. Lorena Castro S. y Rodrigo Wolff R.

El trasplante hepático (TH) es una terapia efectiva en el tratamiento de la enfermedad hepática terminal aguda o crónica, algunos tipos de cáncer hepático y algunas otras situaciones donde puede mejorar la calidad de vida. La supervivencia global postrasplante es de 85% a 5 años. Actualmente en Chile se realizan cerca de 100 TH al año, sumando más de 1.700 pacientes hasta ahora. La principal fuente de órganos son pacientes fallecidos, sin embargo, las tasas de donación en los últimos 10 años siguen siendo muy bajas, entre 7 a 10 por millón de habitantes. Por otro lado, la lista de espera para trasplante hepático ha ido creciendo sostenidamente en los últimos años, con una mortalidad en lista de espera cercana al 35%. Se ha avanzado en la búsqueda de alternativas de obtención de órganos como el donante vivo, tanto en adultos como en pacientes pediátricos, llegando en los últimos años a representar entre un 10% a 18% de los trasplantes. Otras alternativas como hígado dividido (Split) o el uso de hígado marginal o de criterio expandido, no han logrado mejorar la mortalidad en espera. Sin embargo, la mayor brecha de acceso se observa en la gran cantidad de pacientes que no son referidos a centros de trasplante principalmente por desconocimiento de los mecanismos de derivación y de las fuentes de financiamiento.

Indicaciones y priorización en lista de espera

Los casos de pacientes con situaciones de urgencia para trasplante representan prioridad en la lista de espera sobre las patologías crónicas.

Situaciones de urgencia

Falla hepática fulminante (FHF)

El diagnóstico de falla hepática aguda o fulminante se basa en 3 características clínicas: encefalopatía hepática (de cualquier grado), ictericia y coagulopatía en pacientes que hasta hace 6 meses atrás no presentaban evidencias de enfermedad hepática. Las indicaciones de trasplante se establecen cuando se cumplen criterios como King's College, Clichy, o MELD mayor o igual a 30, descritos en la Tabla 1. Las principales causas de FHF en Chile son la hepatitis autoinmune y la criptogénica, seguido por daño por fármacos (no paracetamol) y la hepatitis B.

Falla del injerto

En el posoperatorio inmediato de pacientes trasplantados se puede presentar falla primaria de injerto (FPI) o trombosis arterial. La falla del injerto se manifiesta con una gran elevación de transaminasas, ausencia de producción de bilis, alteración de la coagulación grave, hipoglicemia, niveles altos de lactato e inestabilidad hemodinámica.

Tabla 1. Indicación de trasplante en falla hepática fulminante

<p>Criterios de King`s College</p> <ul style="list-style-type: none"> - Por paracetamol <ul style="list-style-type: none"> • Ph < de 7,3 (independiente del grado de encefalopatía) <ul style="list-style-type: none"> ○ • INR > de 6,5 + creatinina > de 3,4 mg/dl + encefalopatía grado III-IV. - De causa distinta al paracetamol <ul style="list-style-type: none"> • INR > de 6,5 <ul style="list-style-type: none"> ○ • Tres o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Etiología: NoA NoB, indeterminada, halotano o por reacción idiosincrásica a fármacos. ▪ Edad: < de 10 o > 40 años ▪ Intervalo entre inicio de ictericia y aparición de encefalopatía mayor de 7 días. ▪ INR > 3,5. ▪ Bilirrubina plasmática > 17,6 mg/dl.
<p>Criterios de Clichy</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveles de factor V < 20% (menores 30 años) o < 30% (mayores 30 años) + - Encefalopatía grado III-IV.
<p>Criterios MELD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cumplir la definición de FHF - Puntuación MELD \geq 30

mica, sin una causa vascular que explique la disfunción del órgano. La trombosis de la arteria hepática dentro del primer mes postrasplante también es una complicación rara pero grave, que puede llevar a una pérdida del injerto.

Patologías crónicas

Cirrosis

Desde octubre de 2011 en Chile se utiliza el sistema de puntuación Model of End Stage Liver Disease (MELD) para la asignación de órganos para TH. Ésta fue modificada en octubre de 2016 al sistema MELD-Na. Este es un modelo de predicción de supervivencia a corto y mediano plazo en la enfermedad hepática crónica que utiliza 4 variables de laboratorio: creatinina, bilirrubina, tiempo de protrombina medido como INR (International Normalized Ratio) y sodio plasmático (fórmula MELD Na). Establece una escala continua de 6 a 40 puntos que se correlaciona con supervivencia a 90 días. En Chile se enlistan pacientes con MELD Na de 15 puntos o más. Sin embargo, hay muchas situaciones en las que el puntaje MELD Na no refleja la mortalidad o probabilidad de salida de lista de espera, entonces se asigna un puntaje llamado MELD operacional. De los pacientes adultos alistados por patologías crónicas en Chile, 42,9% corresponden a cirróticos priorizados según su MELD Na, 26,7% HCC y 30,4% por otras causas de excepción. Las principales etiologías de pacientes crónicos alistados para TH en Chile son: enfermedad por hígado graso de causa metabólica (27,7%), enfermedad hepática alcohólica (15,2%) y hepatitis autoinmune (11,1%).

Excepciones priorizadas según MELD operacional

Hepatocarcinoma

Representa un tercio de las indicaciones de TH, ya que es una terapia que puede ser curativa, no solo para el tumor sino también para la enfermedad hepática subyacente. Se alistan a pacientes con HCC mayores de 2 cm dentro de los criterios de Milán (una lesión ≤ 5 cm o hasta tres lesiones ≤ 3 cm sin invasión vascular ni diseminación a distancia). En Chile se ha expandido el criterio a tumores mayores (un nódulo $\leq 6,5$ cm o hasta cinco nódulos con el mayor $\leq 4,5$ cm y cuya suma de diámetros sea ≤ 8 cm), en los que después de terapias locoregionales las lesiones disminuyan de tamaño en su porción viable hasta llegar a estar dentro de los criterios de Milán y que se mantengan estables al menos 3 meses sin mediar terapia (criterio de Downstaging). Cuando la alfa-fetoproteína es mayor de 1.000 UI/ml los pacientes son excluidos de la lista.

Otras situaciones de excepción

Son el síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar, encefalopatía hepática crónica, ascitis refractaria y otras que reciben puntajes de excepción de acuerdo a su mortalidad estimada a 3 meses. Otra situación especial es la enfermedad hepática poliquística que deteriora la calidad de vida.

Contraindicaciones para TH

Se consideran contraindicaciones todas aquellas situaciones que potencialmente podrían afectar el resultado postrasplante como: neoplasias extrahepáticas de menos de 5 años desde su curación, enfermedad cardiovascular inestable no revascularizada, alcoholismo o drogadicción activa, factores psicosociales adversos, edema intracerebral incontrolable, sepsis activa y falla multiorgánica.

Evaluación pretrasplante

Se debe realizar una evaluación completa que permita: a) asegurar que no existan mayores contraindicaciones médicas con riesgo operatorio inaceptable o que generen un resultado fútil del TH; b) valorar adicciones, apoyo psicosocial y adherencia al tratamiento inmunosupresor de por vida y c) existencia de alguna condición médica que se pueda mejorar previo al TH para obtener los mejores resultados posibles. Esta fase contempla distintos aspectos:

Nutrición

La sarcopenia y fragilidad son muy frecuentes y aumentan la morbimortalidad. Se recomienda ingesta calórica de 30-35 kcal/kg/día con 1,2-1,5 g/kg/día de proteínas.

Cardiovascular

Evaluación cardiológica no invasiva inicialmente (ECG y ecocardiograma transtorácico). Si hay factores de riesgo cardiovascular (> 60 años, diabetes, hipertensión

arterial, dislipidemia y tabaquismo) se requiere una evaluación de mayor complejidad (estudio de estrés y/o coronariografía).

Broncopulmonar

Valoración de función pulmonar, intercambio gaseoso y presencia de *shunt* extracardiaco o hipertensión pulmonar que requiera priorización, tratamiento o sea una contraindicación para el TH.

Renal

La evaluación de la filtración glomerular es un gran desafío en población cirrótica debido a múltiples factores. Es importante definir necesidad de TH combinado con riñón cuando corresponda.

Metabolismo óseo

Evaluación de vitamina D y densitometría ósea, así como el tratamiento adecuado en caso de osteoporosis pre-TH.

Infecciones

Se debe realizar pesquisa viral, bacteriana y de hongos previo al TH. El esquema de vacunación pre-TH debe idealmente completarse.

Evaluación anatómica

Del tipo de injerto requerido, anatomía vascular y biliar que permita llevar a cabo la cirugía con flujo sanguíneo y drenaje biliar adecuado del injerto.

Pesquisa de neoplasia extrahepática

Evaluación social, psiquiátrica y de adicciones

Manejo postrasplante

La cirugía de TH es una cirugía abdominal mayor que conlleva riesgo elevado de hemorragia e infecciones en el período postrasplante. Otro riesgo en el caso del TH está dado por las múltiples anastomosis vasculares y biliares.

La inmunosupresión (IS) a utilizar se adapta de acuerdo con las características del receptor. Se debe lograr un balance para evitar la sobreinmunosupresión y sus riesgos (enfermedad cardiovascular, infecciones, neoplasias, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, falta de adherencia) y la inmunosupresión subóptima (riesgo de rechazo y pérdida del injerto).

Complicaciones vasculares

Estas complicaciones son relativamente frecuentes (7%) y unas de las más temidas dado que compromete el flujo sanguíneo de entrada o salida del injerto generando riesgo de pérdida del injerto y muerte del paciente.

Complicaciones biliares

Ocurren en 10%-30% de los TH. Las más frecuentes son: fuga (filtración) biliar, estenosis, cálculos e isquemia difusa. La isquemia de la vía biliar se asocia a complicaciones de la arteria hepática.

Inmunosupresión, toxicidad farmacológica y disfunción del injerto

La IS es generalmente requerida de por vida en los TH. En el período post-TH inmediato se necesita mayor potencia de IS por el mayor riesgo de rechazo. Se detallan las familias de IS más frecuentes, sus características y toxicidad en la Tabla 2.

El esquema y grado de IS requerido varía según múltiples factores y debe ser individualizado. Ciclosporina y tacrolimus son metabolizados en el hígado por el sistema CYP450 3A, por lo cual siempre se debe revisar interacciones al prescribir fármacos a pacientes que reciben IS. La disfunción del injerto debe ser investigada revisando la adherencia, interacciones farmacológicas, uso de hepatotóxicos, niveles plasmáticos de IS y realización de ecografía doppler en la fase inicial. En caso de no encontrarse causa puede requerir estudio con colangiografía resonancia para evaluar complicaciones biliares y biopsia hepática.

Tabla 2. Familias de inmunosupresores, características y efectos adversos

Familia de inmunosupresor	Droga	Característica	Efectos adversos
Inhibidor de calcineurina (IC)	Tacrolimus (FK) Ciclosporina (CsA)	IS principal	HTA, DM, dislipidemia, hiperuricemia, disfunción renal, neurotoxicidad, osteoporosis, hirsutismo (ciclosporina), hiperkalemia.
Antimetabolito	Micofenolato, Azatioprina	IS asociada, permite disminuir niveles plasmáticos de IC	Toxicidad gastrointestinal (dolor, náuseas, vómitos, diarrea), supresión de la médula ósea.
Inhibidor de mTOR	Rapamicina (sirolimus), everolimus	Alternativa frente a nefro y neuro toxicidad. Permite reducir o suspender IC. Efectos protectores oncogénicos en discusión.	Dislipidemia, citopenias, proteinuria, alteración de la cicatrización de heridas, úlceras aftosas.
Corticoesteroide	Metilprednisolona Prednisona	Muy utilizado en inducción y manejo de rechazo celular. Se intenta suspensión temprana por efectos adversos Usado en mantención en dosis bajas en TH por hepatitis autoinmune y otras condiciones	HTA, dislipidemia, diabetes mellitus, osteoporosis

Tabla 3. Comorbilidades médicas pos-TH

Enfermedades médicas	Prevalencia pos-TH
Hipertensión arterial	45%-75%
Dislipidemia	41%-75%
Sobrepeso y obesidad	54%
Enfermedad renal crónica	25%-80%
Diabetes de novo	13%-28%
Hígado graso no alcohólico en TH de otra causa	10%-43%

Infecciones

Se caracterizan según el período de tiempo transcurrido pos-TH. En el período temprano se debe considerar factores de riesgo como la mayor edad del receptor, duración de la estadía hospitalaria previa al TH, estado serológico donante-receptor para citomegalovirus (CMV), duración de la cirugía, retrasplante, volumen de transfusión de hemoderivados, el MELD preoperatorio, complicaciones quirúrgicas, terapia de reemplazo renal e hiperglicemia entre otras.

Complicaciones médicas

Dado los mejores resultados en sobrevida en TH, las complicaciones médicas a mediano y largo plazo son muy frecuentes. La mayoría de ellas se asocia a mayor edad del receptor, antecedente médico previo al TH, presencia de sobrepeso u obesidad y al uso de fármacos IS principalmente ICA y esteroides, pero también se asocian al desarrollo de hábitos poco saludables pos-TH. Comorbilidades pos-TH se describen en la Tabla 3.

Riesgo de neoplasias

Los pacientes pos-TH tienen mayor incidencia y mortalidad de neoplasias. Los principales son el cáncer de piel (no melanoma), el linfoma asociado a TH (PTLD *Post-transplant lymphoproliferative disorder*) y los tumores sólidos. Se debe hacer énfasis en la protección solar, mantención de hábitos saludables y la pesquisa de neoplasias según las recomendaciones internacionales.

Seguimiento médico pos-TH

Las primeras visitas pos-TH son con el cirujano y el hepatólogo a cargo. Luego de consolidada la recuperación quirúrgica seguirá a cargo del hepatólogo con visitas médicas, con una periodicidad variable de acuerdo con su evolución. Es muy importante evaluar en cada visita distintos aspectos detallados en la Tabla 4.

Tabla 4. Evaluación médica pos-TH

1. Estado general.
2. Chequear adherencia al tratamiento y uso de fármacos nuevos.
3. Medición de presión arterial y peso.
4. Chequear pruebas hepáticas y ante cualquier alteración investigar causas.
5. Evaluar función renal y glicemia.
6. Monitorización de niveles plasmáticos de inmunosupresores como tacrolimus (predosis), ciclosporina (basal y C2), y sirolimus/everolimus según corresponda. Ajustar dosis según objetivos.
7. Minimizar dosis de IS en caso de ser posible para evitar toxicidad en pacientes con pruebas hepáticas estables.
8. Hacer énfasis en mantener hábitos saludables en alimentación, ejercicio, evitar el tabaco y el abuso de alcohol.
9. Revisión periódica de metabolismo óseo y riesgo de osteoporosis, chequeo de ingesta de calcio, vitamina D y suplementar si es necesario. Monitorizar con densitometría ósea en forma periódica.
10. Evitar la exposición solar nociva y realizar programa de pesquisa de neoplasia según corresponda.
11. Aconsejar vacunas según estado de vacunación previo al TH y las correspondiente pos-TH. (Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo. https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/MANUAL-VACUNAS-ESPECIALES.pdf).

Referencias

1. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-445.
2. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study (Abstract). *Hepatology* 1991;14:49A.
3. Zaman M, Hoti E, Qasim A, et al. MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(7):2097-2098.
4. Wolff R, Díaz LA, Norero B, et al. Análisis del sistema de alistamiento y priorización para Trasplante Hepático de adultos en Chile. *Rev Med Chile* 2020;148:1541-1549.
5. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012;143:986-994.
6. P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014;59(3):1144-1165.
7. Barnard A, Konyon P, Saab S. Medical Management of Metabolic Complications of Liver Transplant Recipients. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2016;12(10):601-608.

8. Bleszynski MS, Kim PTW. (2020) Liver Transplantation. In: Rahimi R. (eds) *The Critically Ill Cirrhotic Patient*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-24490-3_14.
9. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(5):385-396.
10. Hernández M del P, Martin P, Simkins J. Infectious Complications After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(11):741-753.

LITIASIS BILIAR

Dres. Juan Francisco Miquel P. y Luis Bustamante H.

Epidemiología

La enfermedad por cálculos biliares constituye una condición de interés permanente por su elevada prevalencia e importante carga para los sistemas de salud pública, con elevados costos. La litiasis biliar es la enfermedad gastrointestinal más frecuente como causa de ingreso hospitalario. En Chile, esta patología corresponde a un tercio de las causas de ingresos hospitalarios por enfermedades digestivas, a la cuarta causa a nivel general en el año 2019, y a un tercio de las intervenciones quirúrgicas anuales. Las tasas de colecistectomía varían ampliamente en diferentes países, lo que no solo se explica por las diferencias en su prevalencia, sino que también por variabilidad en la toma de decisiones terapéuticas. En países con tasas de prevalencia extremadamente altas como es nuestro país, la tasa de colecistectomía es de 224 por 100.000 habitantes.

Existe una marcada variación geográfica en la prevalencia de la litiasis biliar. En países desarrollados, afecta entre 10%-20% de la población adulta. La información disponible sobre prevalencias proviene de estudios de diseño poblacional mediante diagnóstico con ecografía abdominal. Es mayor en las poblaciones hispanas de América Central y del Sur, siendo particularmente frecuente en Chile, donde se ha demostrado una prevalencia 38,5% y 17,2%, en mujeres y hombres mayores de 20 años, respectivamente. Como la litiasis biliar es una condición crónica, su prevalencia aumenta con la edad, alcanzado hasta un 60% en mujeres y un 50% en hombres mayores de 50 años. Además, en Chile existe un gradiente étnico, con mayor prevalencia aún en nuestras poblaciones originarias (ej. mapuche, huilliche). Esta mayor susceptibilidad es compartida por otras poblaciones originarias de América. Los cálculos biliares se clasifican según su composición y ubicación. Más del 85% de los cálculos biliares se componen principalmente de colesterol. El desarrollo de este tipo de cálculos está asociado a alteraciones metabólicas presentes en el contexto de sobrepeso y obesidad. Además, datos recientes sugieren la existencia de una asociación entre la presencia de cálculos biliares con enfermedades cardiovasculares e hígado graso no alcohólico (MAFLD). Los otros tipos (< 15%) corresponden a cálculos de pigmento negro (bilirruginato de calcio polimérico) y marrón (bilirruginato de calcio monomérico). Respecto a su ubicación, los cálculos en la vesícula biliar (*colecistolitiasis*) son los más frecuentes (~90%). Los cálculos a nivel de la vía biliar se dividen en intrahepáticos (*hepatolitiasis*) y extrahepáticos (*coledocolitiasis*), siendo esta última la patología que sigue en frecuencia, después de la colecistolitiasis (*ver figura en versión extendida*).

Prevención

No existe evidencia sólida que avale la eficacia de alguna medida de prevención primaria de la colecistolitiasis. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos han sugerido algunas medidas que pudieran disminuir las tasas de colecistectomía y/o la

incidencia de colecistolitiasis en población de riesgo, la mayoría de estas sugerencias van en relación con adoptar un estilo de vida y alimentación saludable:

- 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, almendras, café cafeinado y/o vitamina C (o dieta enriquecida).
- Evitar ingesta de azúcares refinadas o con elevado índice glicémico.

Existe evidencia contradictoria respecto al posible efecto preventivo de las estatinas solas o en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en población adulta general o en grupos de mayor riesgo. En situaciones de baja de peso rápida bajo supervisión médica, puede recomendarse el uso AUDC hasta que el peso se estabilice. No se recomienda colecistectomía profiláctica en pacientes obesos alitiásicos sometidos a cirugía bariátrica, donde se espera una reducción rápida y significativa de peso (Tabla 1).

Etiología y Fisiopatología

La formación de cálculos biliares de colesterol es consecuencia de una alteración de la homeostasis del colesterol biliar, en el que se altera por alguna razón el equili-

Tabla 1. Factores de riesgo

No modificables	Edad: > 50 años Sexo femenino: 2-3 veces mayor en mujeres Genéticos: mutaciones en genes transportadores del colesterol y otros. Ancestría amerindia
Modificables (potencialmente)	Estilo de vida: dieta "occidentalizada": alta en calorías y azúcares refinados, baja en fibra y micronutrientes (vitamina C y magnesio). Alcohol/café: ¿relación inversa? Sedentarismo Obesidad, síndrome metabólico (resistencia a la insulina y diabetes mellitus): aumenta la secreción de colesterol hepático, sobresaturación de la bilis y dismotilidad de la vesícula biliar Baja rápida de peso/cirugía bariátrica: > 1,5 kg/semana o 25% del peso corporal. Bypass gástrico en Y de Roux. Fluctuaciones severas del peso (> 9 kg) Embarazo: mayor riesgo con intervalos breves y embarazos múltiples (≥ 3) Dislipidemia: Hipertrigliceridemia y HDL bajo Fármacos y otros: Nutrición parenteral total (NPT) prolongada, fibratos, octreótide/somatostatina, ceftriaxona, ciclosporina/tacrolimus, estrógenos Infecciones de vía biliar: Parásitos: <i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i> o <i>Áscaris lumbricoides</i> . Bacterias: Gram positivos anaerobios, <i>Helicobacter</i> spp

Otros factores como la cirrosis, enfermedad de Crohn e hiperbilirrubinemia aumentan el riesgo de cálculos pigmentarios.

brío fisicoquímico de la solubilidad del colesterol en la bilis. Hay cuatro mecanismos principales que pueden llevar a la formación de cálculos biliares:

- Sobresaturación de colesterol biliar por exceso de secreción de colesterol.
- Sobresaturación de colesterol biliar por falta de sales biliares o fosfatidilcolina.
- Exceso de bilirrubina en bilis.
- Hipomotilidad de la vesícula biliar o contractilidad alterada.

Formas de presentación clínica

Según la anamnesis, examen físico, laboratorio e imágenes, se pueden configurar tres etapas de presentación clínica: El estado asintomático, el estado sintomático y las complicaciones (Figura 1).

1. Colecistolitiasis asintomática (o silente)

La mayoría de los pacientes con colecistolitiasis (50% a 80%) no tienen síntomas específicos atribuibles a esta enfermedad o pueden tener síntomas digestivos atribuibles a otras enfermedades digestivas crónicas altamente prevalentes como dispepsia y síndrome de intestino irritable. La anamnesis próxima y remota bien efectuada señalará si se trata de una situación silente (sin antecedente de dolor de origen biliar presunto). La tasa de conversión de un estado silente a sintomático no complicado se ha estimado en 1% a 2% anual en poblaciones anglosajonas, y en 3% a 4% anual en población chilena. El debut con complicaciones agudas se presenta solo en 0,1% a 0,3% de los sujetos portadores asintomáticos por año, pudiendo esta frecuencia

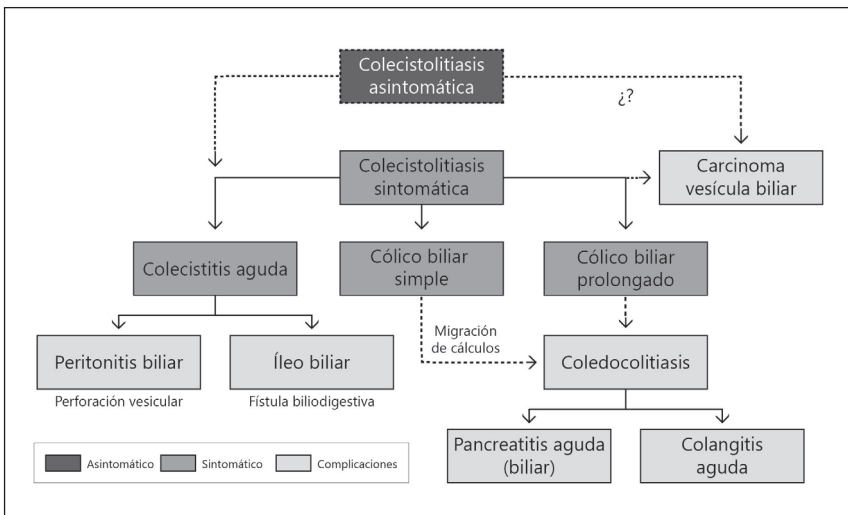


Figura 1. Formas clínicas de presentación de la litiasis biliar.

ser mayor en poblaciones de prevalencia elevada como la nuestra. El tratamiento médico de disolución de cálculos (litotripsia, AUCD) en un subgrupo de pacientes ha demostrado no ser costo/efectiva considerando la alta tasa de recurrencia (~50%). La evidencia disponible no apoya la colecistectomía universal en casos silentes, pero por recomendación de expertos sí se aconseja en situaciones puntuales (*ver más adelante*).

2. Colecistitis sintomática no complicada

Cólico biliar simple

El único síntoma específico atribuible a la colecistitis es el denominado cólico biliar. A pesar del nombre, suele ser sostenido y no cólico, se inicia en forma brusca o aumenta progresivamente en intensidad antes de estabilizarse. Este síntoma puede ser descrito como aquella crisis de dolor abdominal de más de 30 minutos y hasta 2 horas de duración con las siguientes características:

- A. Localización:** En epigastrio y/o hipocondrio derecho, pudiendo en ocasiones irradiarse al dorso u hombro derecho.
- B. Intensidad:** Al menos un episodio debe haber sido de una intensidad tal que limite la actividad diaria, motive el empleo de analgésicos y/o una consulta médica de urgencia. Generalmente se asocia a vómitos que no alivian las molestias y no se modifica con posiciones antiálgicas.
- C. Temporalidad:** Aparece 1 a 3 horas después de una comida o menos frecuentemente en la tarde o noche, y que despierta al paciente. Es rara la asociación a diarrea.

Es un dolor de carácter visceral. Los resultados de los análisis de laboratorio son normales en la mayoría de los pacientes. En aproximadamente la mitad de los pacientes el dolor biliar recurre en los meses siguientes al primer episodio.

3. Complicaciones de la colecistitis sintomática

Colecistitis aguda

La colecistitis aguda (inflamación aguda de la vesícula biliar) es la complicación más común y se caracteriza por generar dolor de origen biliar más prolongado (> 2 h o incluso días de duración); sólo cede parcial y transitoriamente con analgésicos o recidiva de manera precoz. Con frecuencia se acompaña de vómitos, escalofríos y fiebre. A menudo el dolor ocupa todo el hemiabdomen superior y se irradia en faja al dorso. El examen del abdomen muestra frecuentemente defensa muscular involuntaria o una masa dolorosa en la región vesicular con tope inspiratorio (signo de Murphy). Los exámenes de laboratorio pueden mostrar leucocitosis y desviación a izquierda en el hemograma y algunos signos de deshidratación (ej. BUN elevado). Ocasionalmente puede existir una elevación moderada de amilasa sérica (< 1.000 U/L). Hasta 25% de los casos presentan ictericia durante su evolución, ya sea por una coledocolitiasis asociada, por compresión del colédoco por un cálculo vesicular grande enclavado en el bacinete o por colestasia secundaria a endotoxinas bacterianas. Esta complicación constituye una emergencia médica y el tratamiento recomendado es la

colecistectomía precoz (dentro de 48 a 72 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 empiema o perforación vesicular, excepcionalmente fulminante, generando una peritonitis biliar o más frecuentemente con un plastrón ya establecido, constituyéndose un absceso perivesicular. La fístula biliodigestiva se establece cuando este plastrón se comunica con el tubo digestivo (duodeno). El paso de un cálculo grande al duodeno a través de esta fístula puede conducir a un íleo biliar. Todas estas complicaciones son de tratamiento quirúrgico, requiriendo los cuadros infecciosos de tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Coledocolitiasis no complicada

En aproximadamente 5% a 18% de los pacientes con colecistolitiasis, coexisten cálculos en la vía biliar común. La forma clásica de presentación clínica de la coledocolitiasis sintomática es la coexistencia de dolor, ictericia y fiebre. Sin embargo, esta tríada sólo se observa en un tercio de los pacientes. Los exámenes del laboratorio hepático generalmente muestran evidencia de colestasia y elevación transitoria de aminotransferasas que pueden llegar a valores de 500-1.000 U/L. Desde un punto de vista clínico, la existencia de ictericia asociada a dolor abdominal tipo cólico biliar debe hacer pensar, como primera posibilidad, en una obstrucción de la vía biliar por litiasis. A su vez, todo paciente con dolor abdominal tipo cólico biliar asociado a elevación transitoria (por 3-5 días) de transaminasas (con o sin hiperbilirrubinemia), tiene como primera posibilidad diagnóstica una obstrucción transitoria de la vía biliar.

4. Complicaciones de la coledocolitiasis

Colangitis bacteriana aguda

Al sobrevenir el enclavamiento de un cálculo coledociano en la ampolla de Vater, puede desencadenarse una infección aguda que asciende por la vía biliar pudiendo constituir un cuadro séptico grave. Esta complicación constituye una urgencia médico-quirúrgica. Los síntomas más frecuentes de la colangitis supurada son el dolor en el hipocondrio derecho, ictericia y fiebre acompañada por escalofríos. Esta combinación de síntomas está presente en 50% a 70% de los casos y se conoce como triada de Charcot. A las pocas horas de evolución puede aparecer compromiso hemodinámico, pudiendo evolucionar hacia un *shock* séptico y compromiso de conciencia que pueden llegar al coma (pentada de Reynolds, 10% de los casos). La mortalidad global es de 5%, pudiendo ser de hasta 40% en pacientes con patología asociada. Otra complicación posible es la pancreatitis aguda biliar, la cual será discutida en otro capítulo.

Microlitiasis y barro biliar

El barro biliar generalmente se detecta en la ecografía en forma de un material amorfo o pequeños focos ecogénicos como de arena que no proyectan sombra acústica, que aunque dependen de la gravedad, se mueve lentamente a la porción dependiente de la vesícula biliar. Corresponden a una mezcla de material particulado que se produce cuando los solutos en la bilis precipitan. Los sinónimos más frecuentes incluyen

sedimento biliar, microlitiasis y arena biliar. Así, el barro biliar puede variar desde agregados de cristales hasta microlitiasis (cálculos pequeños < 3 mm) dispersos en una fase líquida viscosa y rica en mucina. El curso temporal es variable desde la desaparición ($\sim 60\%$, especialmente si el mecanismo causal se revierte, por ejemplo, ayuno prolongado, NPT, embarazo) hasta la progresión a cálculos macroscópicos ($\sim 20\%$). Se debe tener presente que toda condición de litiasis “macroscópica” pasa por una fase “microscópica” o de microlitiasis que generalmente no se identifica. Las formas de presentación clínicas son similares a la colecistolitiasis “macroscópica” (silente, cólico biliar simple o formas complicadas). Los pacientes asintomáticos (hallazgo ecográfico) no requieren tratamiento, pero cuando aparecen los síntomas o surgen complicaciones, la colecistectomía está indicada. En pacientes con elevado riesgo quirúrgico se puede intentar una esfinterotomía endoscópica o bien AUCD. Por último, siempre debe sospecharse la existencia de “microlitiasis” vesicular frente a un paciente con crisis de dolor de origen biliar presunto, único o reiterados, con ecografías abdominales “normales”. Estas situaciones representan un desafío clínico, donde “manda la clínica”. Constatar una elevación fugaz (2 a 5 días) de aminotransferasas durante o inmediatamente posterior a la crisis de dolor, es de gran utilidad para reafirmar la hipótesis diagnóstica y ecografías abdominales de seguimiento o bien una endosonografía pueden poner en evidencia microlitiasis vesicular y/o de la vía biliar común.

Diagnóstico de litiasis biliar

En general, el diagnóstico y tratamiento de la litiasis biliar no difiere entre los cálculos de colesterol y los de pigmento, sino que de la ubicación del cálculo (Figura 2).

Ecografía abdominal

Es el examen de elección para demostrar colecistolitiasis. Es no invasivo, de bajo costo, y permite ver cálculos ≥ 5 mm de diámetro con una sensibilidad y especificidad de 95%. Los cálculos se observan en forma de focos ecogénicos con una eco-sombra distal hipocogénica. La ecografía nos puede entregar información adicional relevante para la toma de decisiones terapéuticas: tamaño, número y volumen de cálculos, grosor de la pared vesicular y presencia de pólipos vesiculares, distensibilidad y eventualmente función contractil de la pared vesicular. Sin embargo, debe tenerse presente que la ecografía abdominal tiene baja sensibilidad para microlitiasis (cálculos de 1-4 mm), que pueden ser causantes de cólicos biliares y complicaciones como pancreatitis recurrentes y colecistitis “acalculosa”. La endosonografía y/o el examen microscópico de la bilis (mediante sondeo duodenal) pueden detectar microlitiasis con elevada sensibilidad y especificidad (70% a 90%) en estos casos. La ecografía abdominal puede a su vez certificar el diagnóstico de colecistitis aguda en el 85% a 96% de los casos. Los hallazgos de mayor utilidad son la presencia de un cálculo impactado en el bacinete vesicular con una vesícula biliar distendida y con paredes engrosadas (> 3 mm) y con doble halo (70% de los casos). La ecografía puede mostrar signos específicos de obstrucción de la vía biliar como un colédoco dilatado ($> 6-7$

mm con vesícula *in situ*; ≥ 9 o 10 mm en colecistectomizados) o incluso mostrar una imagen hiperecogénica en su interior sugerente de coledocolitiasis, 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-retrógrada endoscópica, CPRE). Actualmente disponemos de técnicas no invasivas de alto rendimiento utilizando resonancia magnética (colangiorrsonancia, CRM) y el ultrasonido endoscópico (endosonografía). Se recomienda que la CPRE sea la técnica de elección en pacientes con elevada probabilidad pre-test de coledocolitiasis (Figura 3), ya que el balance riesgo/beneficio la favorece, al tiempo que puede ser diagnóstica y terapéutica. Diversos estudios han demostrado que la CRM y la endosonografía

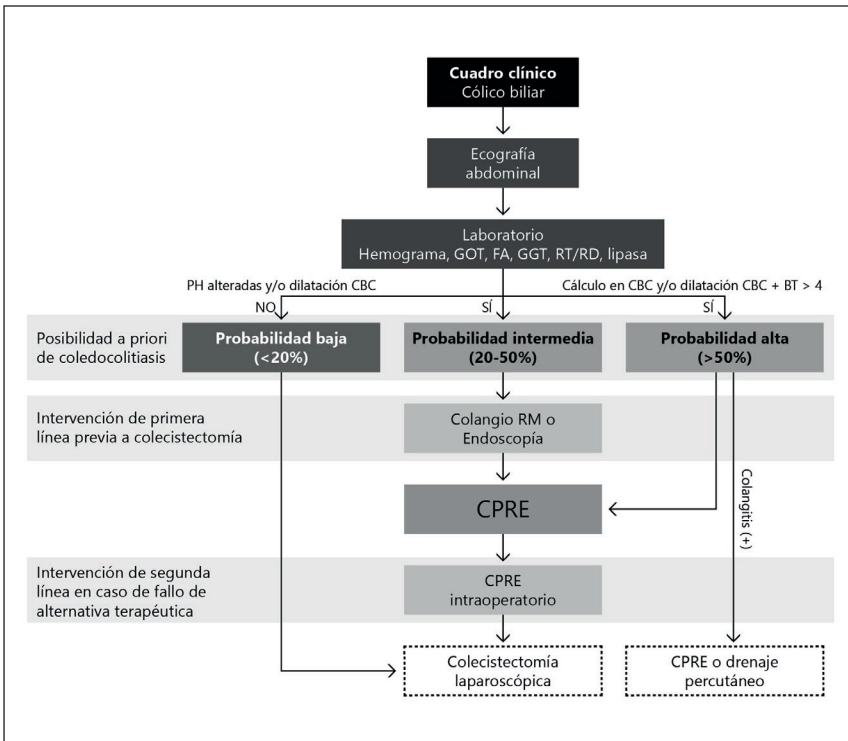


Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de enfermedad litiasica biliar sintomatica. PH: pruebas hepáticas; CBC: conducto biliar común; BT: bilirrubina total.

tienen rendimiento diagnóstico similar y son los exámenes de elección en enfermos con una probabilidad pre-test intermedia de coledocolitiasis, siendo el rendimiento de la endosonografía ligeramente superior en cálculos pequeños (< 3 mm). Estos exámenes menos invasivos permiten seleccionar a quienes se beneficiarán con una CPRE con fines terapéuticos y así evitar exponerlos a riesgos de complicaciones asociadas a esta técnica invasiva.

Tratamiento

Colecistolitiasis asintomática (silentes)

Estudios prospectivos realizados en países con prevalencias intermedias de colecistolitiasis muestran que la forma asintomática posee una evolución benigna y no requiere ser tratada desde un punto de vista costo/beneficio e incluso pueden disminuir la expectativa de vida. Sin embargo, estos estudios fueron efectuados en la Era de la colecistectomía clásica, y no existen estudios aleatorizados y controlados que comparen la colecistectomía laparoscópica *versus* no-cirugía en pacientes con colecistolitiasis silente. En general, existe poco conocimiento sobre factores de riesgo para la conversión de colecistolitiasis silente a sintomática. Un estudio reciente, identificó que los cálculos biliares más grandes (> 10 mm), múltiples y más antiguos (> 5 años) están asociados a mayor probabilidad de desarrollar eventos sintomáticos. En Chile, la tasa de conversión de pacientes silentes a un estado sintomático o el desarrollo de complicaciones ha sido estimada en aproximadamente 5% anual, lo que sugiere que los pacientes chilenos tendrían una evolución más “agresiva” que la observada en países de baja prevalencia (Nervi F, Miquel JF. y cols., datos no publicados). Esta observación apoyaría una conducta más proclive a la colecistectomía profiláctica en sujetos asintomáticos. Por otro lado con las técnicas quirúrgicas modernas, la colecistectomía laparoscópica en pacientes sintomáticos y silentes tiene tasas de complicaciones y mortalidad extremadamente bajas (0,1%-0,7%). La tendencia hacia la colecistectomía en pacientes silentes se ve influenciada por la alta prevalencia de cáncer vesicular en nuestra población. Sin embargo, nuestra realidad epidemiológica nos indica que las tasas de colecistectomías en pacientes sintomáticos están muy por debajo de estándares internacionales, y por ahora, los esfuerzos en nuestro país deben estar centrados en solucionar primero y oportunamente el problema de todos los litiasis biliares sintomáticos. Esto ha sido reconocido por el Ministerio de Salud de Chile que incluyó a la colecistolitiasis en su programa de Garantías Explícitas de Salud (GES/AUGE) bajo el acápite “Colecistectomía preventiva del cáncer de vesícula biliar en personas de 35 a 49 años” (Problema de Salud n.º 26). Por último, se debe tener presente que la colecistectomía puede no ser inocua y asociarse a algunas complicaciones a largo plazo como diarrea poscolecistectomía (~5%) y pudiera incrementar el riesgo a desarrollar síndrome metabólico e hígado graso (MAFLD), probablemente por cambios que se generan en el metabolismo de sales biliares. Sin perjuicio de lo anterior, existen algunas recomendaciones universalmente aceptadas de colecistectomía en pacientes asintomáticos:

- Coledocolitiasis asociada.
- Pólipo vesicular (> 5 mm) asociado.
- Vesícula escleroatrófica (“en porcelana”).
- Lumen vesicular no visualizado en ecografía abdominal (WES).
- Cálculos grandes (> 2,5 cm).
- Volumen de cálculos > 6 ml.
- Antecedentes familiares de cáncer de vesícula.
- Otras situaciones en lo que se sugiere: colecistectomía al pasar (cirugías abdominales por otras causas, como cirugía vascular, gastrectomía), detección a edades tempranas (< 15 años), alta ruralidad, esferocitosis hereditaria/anemia de células falciformes, poblaciones con alta incidencia de cáncer vesicular (mapuches), temor del paciente a desarrollar cáncer de vesícula.

Colecistolitiasis sintomática no complicada

Una vez presentado un cólico biliar simple existe 60%-70% de probabilidades que dicho síntoma recurra en el futuro próximo (2 años). A su vez, la probabilidad que un nuevo episodio se presente como un cólico biliar complicado es 1%-5% por año. La colecistectomía laparoscópica electiva es el único tratamiento definitivo. El uso de antiinflamatorios no esteroideos puede disminuir el riesgo de progresión desde cólico biliar simple a colecistitis aguda y, en consecuencia, se recomienda su uso precoz. Nuestro país ha reconocido la realidad epidemiológica de esta enfermedad al incorporarla al GES, pero en forma restrictiva: colecistectomía oportuna (dentro de 6 meses) en pacientes con diagnóstico confirmado de colecistolitiasis y que tengan entre 35 y 49 años (con sospecha se tiene acceso a examen diagnóstico ecográfico). Se espera que esta intervención garantizada contribuya a disminuir las complicaciones asociadas a litiasis biliar (cáncer vesicular y otras) en las décadas venideras.

Colecistitis aguda

El tratamiento de la colecistitis aguda es quirúrgico, excepto en los raros casos en que hay contraindicación quirúrgica absoluta por alguna patología concomitante. Estos pacientes se deben hospitalizar y recibir tratamiento de soporte con hidratación intravenosa, corrección de alteraciones hidroelectrolíticas y manejo de dolor con AINEs u opiáceos. Se prefiere el ketorolaco y meperidina para el cólico biliar. Es recomendable el uso de antibióticos, aunque no haya evidencia de infección, pues disminuyen las complicaciones. Algunas guías actuales recomiendan el uso de antibióticos solo bajo ciertas condiciones como colangitis, bacteriemia/sepsis, absceso, perforación o pacientes de alto riesgo (calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil), en cambio otras lo indican hasta el día posterior a la resolución quirúrgica. Estudios de RCT recomiendan la colecistectomía laparoscópica precoz (idealmente dentro de las 24 a 72 h) como la terapia de elección. Efectuar la cirugía más tardíamente se asocia sólo a estadías hospitalarias más prolongadas. La colecistectomía clásica continúa siendo una conducta válida, si se carece de cirugía laparoscópica. En casos donde exista una contraindicación quirúrgica absoluta por elevado riesgo, una colecistostomía percutánea puede ser una opción de salvataje.

Coledocolitiasis simple

La historia natural de la coledocolitiasis asintomática difiere de la colecistolitiasis silente, ya que 75% se hará sintomática en algún momento de su evolución y puede debutar con complicaciones. El objetivo del tratamiento es extraer los cálculos, y la forma como esto se realice dependerá de las condiciones del paciente, por un lado, y de los recursos técnicos disponibles en cada centro asistencial. Si el paciente presenta coledocolitiasis asociada a colecistolitiasis, y la presencia de cálculos coledocianos ha sido establecida previo a una intervención quirúrgica, el procedimiento más aceptado en la actualidad es intentar la extracción de los cálculos por vía endoscópica (CPRE asociada a papilotomía y extracción endoscópica de cálculos), para luego proceder a la colecistectomía laparoscópica. Si el diagnóstico de coledocolitiasis ha sido establecido durante la realización de una colecistectomía (mediante una colangiografía intraoperatoria), se puede programar una extracción diferida de los cálculos coledocianos por vía endoscópica. En algunos centros se realiza coledocotomía laparoscópica, lo que permite realizar ambos procedimientos en un solo tiempo, sin embargo, es una intervención altamente demandante y requiere mayor experiencia. Si no se cuenta con CPRE o el paciente tiene contraindicación para realizar una cirugía laparoscópica, se pueden resolver ambas condiciones con cirugía clásica, realizando una coledocotomía intraoperatoria para extraer los cálculos; esta alternativa requiere dejar en la vía biliar un drenaje (sonda-T) para evitar una complicación posoperatoria (biliperitoneo). Si el paciente tiene coledocolitiasis, pero no tiene vesícula biliar *in situ* (colecistectomía previa), la forma más conveniente de extraer los cálculos de la vía biliar es por vía endoscópica (CPRE más papilotomía y extracción de cálculos). Si no es posible extraer los cálculos por CPRE (cálculos muy grandes, limitaciones técnicas, etc.) o no se dispone de esta técnica en el centro respectivo, deberá procederse con cirugía clásica abierta. Si no existe evidencia clínica de infección no se recomienda el uso de antibióticos profilácticos previo a la CPRE. Al igual que otras áreas de la medicina, la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica y endoscópica) es un área de rápido desarrollo tecnológico y conceptual, por lo cual las actuales recomendaciones basadas en evidencias serán necesariamente dinámicas y susceptibles de cambios.

Colangitis aguda

Constituye una urgencia médico-quirúrgica y el tratamiento consiste en medidas de soporte general (cardiovascular, hidroelectrolítico, ácido-base) e inicio de tratamiento antibiótico parenteral empírico (cubriendo gérmenes gram negativos y anaerobios). Debe drenarse la vía biliar infectada dentro de las primeras 48 h de evolución, ya sea por vía endoscópica (CPRE) o cirugía abierta, procedimiento que debe ser realizado en forma urgente (< 24 h) si el paciente se presenta con un *shock* séptico o evoluciona tórpidamente con el tratamiento inicial. Si no es posible extraer los cálculos en una primera oportunidad, se puede instalar una prótesis biliar mediante CPRE, lo que permite drenar la vía biliar infectada y una vez resuelto el cuadro séptico se puede volver a intentar extraer los cálculos.

Referencias

1. Pérez-Ayuso RM, Hernández V, González B, et al., Historia natural de la colelitiasis: Incidencia de colecistectomía en un área urbana y una rural mapuche, en la última década. *Rev Med Chile* 2002;130(7):723-730.
2. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024.
3. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology*. 1998;115(4):937-946.
4. Stokes CS, Krawczyk M, Lammert F. Gallstones: environment, lifestyle and genes. *Dig Dis* 2011;29(2):191-201.
5. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016;65(1):146-181.
6. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med* 1990;89(1):29-33.
7. Shaffer EA. Gallbladder sludge: what is its clinical significance? *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3(2):166-173.
8. Petrone MC, Arcidiacono PG, Testoni PA. Endoscopic ultrasonography for evaluating patients with recurrent pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14(7):1016-1022.
9. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. A Prediction Rule for Risk Stratification of Incidentally Discovered Gallstones: Results From a Large Cohort Study. *Gastroenterology* 2016;150(1):156-167.e1.
10. Latenstein CSS, Alferink LJM, Darwish Murad S, Drenth JPH, van Laarhoven CJHM, de Reuver PR. The Association Between Cholecystectomy, Metabolic Syndrome, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11(4):e00170.

CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

Dres. Nicolás Jarufe C. y Julio Benítez P.

Introducción

El cáncer de vesícula biliar representa uno de los principales desafíos en el enfrentamiento de las neoplasias del tracto gastrointestinal. Esto está dado por el mal pronóstico que conlleva al realizar el diagnóstico en la fase sintomática de la enfermedad, representando una etapa avanzada, cuyo tratamiento posee hasta el día de hoy pobres resultados. La cirugía es la única alternativa capaz de ofrecer un tratamiento curativo, sin embargo, esto rara vez es posible ya que al diagnóstico el 75% no es resecable, lográndose sobrevividas a 5 años entre el 0%-10% y promedio de sobrevividas de 3-11 meses. Sin embargo, con el paso del tiempo han surgido propuestas de tratamiento quirúrgico cada vez más agresivas, con resultados en supervivencia superiores a las series históricas, además de la aparición de nuevos estudios sobre tratamientos adyuvantes con aparentes mejores resultados. Faltan aún más trabajos que validen estas nuevas estrategias terapéuticas y permitan mejorar los resultados del tratamiento de esta patología.

Definición

Se define como la neoplasia maligna originada en la mucosa de la vesícula biliar. Fue descrito por primera vez en 1777 por Destoll. Se agrupa dentro de las neoplasias del tracto biliar, constituyendo la más frecuente del grupo (46%). Sin embargo, debe hacerse la diferencia con el colangiocarcinoma y cáncer de ampolla de Vater, ya que en la mayoría de las series han sido enfrentados de manera conjunta, pero corresponden a entidades distintas con factores de riesgo, comportamiento y enfrentamientos terapéuticos diferentes.

Epidemiología

Constituye la quinta neoplasia más frecuente del tracto gastrointestinal, sin embargo, a nivel mundial corresponde a una patología de baja prevalencia. El cáncer vesicular en Estados Unidos tiene una incidencia de 1 a 3 por 100.000 habitantes, significando de esta forma 2.000 a 5.000 nuevos casos por año. A nivel mundial los países con mayor incidencia se encuentran en Sudamérica, Europa central y del este y, finalmente, Asia. Así, por ejemplo, Chile tiene tasas de 27 x 100.000 en mujeres, representando la primera causa de muerte por patología neoplásica dentro de la población femenina en este país y la tercera dentro de la población general, lo cual aumenta a 35/100.000 al considerar solamente la IX región. Otros países con tasas elevadas son Bolivia (15,5/100.000), Polonia (14/100.000) y norte de India (10/100.000). Existe una baja frecuencia en Estados Unidos, Canadá y Europa del norte. La frecuencia de

cáncer vesicular como hallazgo en colecistectomías es de 1% a 3,3% en países de alto riesgo comparados con un 0,3% a 1,6% en el resto del mundo.

Múltiples factores de riesgo han sido asociados a esta enfermedad: coleditiasis, edad, obesidad, multiparidad, sexo femenino, posmenopausia y uso de estrógenos, calcificación de la pared vesicular (vesícula en porcelana), pólipos adenomatosos, factores genéticos (raza/grupo étnico), dietas ricas en grasas e hidratos de carbono, tabaco, bajo nivel socioeconómico, exposición a carcinógenos (caucho) e inflamación crónica de la vía biliar, ya sea por infección crónica (opisthorchis viverrini, salmonella typhi y paratyphi), por drogas (isoniazida, metildopa) o anomalías congénitas (quistes de colédoco, dilatación congénita de la vía biliar, alteración de la unión pancreato-biliar o colangitis esclerosante primaria) entre otros.

La coleditiasis corresponde al principal factor asociado, otorgando un riesgo 4-7 veces mayor. Más del 95% de los pacientes portadores de cáncer vesicular tienen coleditiasis asociada representando el factor de riesgo más importante para esta patología, en Chile por ejemplo el 98% de los portadores de cáncer vesicular tienen coleditiasis, asociándose en general a cálculo único y grande. El sexo femenino tiene una relación de 3:1 aumentando con la edad con un máximo de incidencia entre la sexta y séptima década de la vida. Las calcificaciones de la pared vesicular constituyen la vesícula en porcelana como expresión máxima, representando una asociación a cáncer vesicular que ha sido controversial en el tiempo, con tasas reportadas variables entre 2%-3% y de hasta un 10%-20%. La gran mayoría de los pólipos vesiculares corresponden a pseudopólipos de colesterol, inflamatorios o hiperplásicos, sin potencial maligno. Sin embargo, los pólipos adenomatosos tienen un riesgo de progresar a cáncer, principalmente los mayores a 1 cm (riesgo de 45%-67% en pólipos de 10-15 mm), solitarios y sésiles, riesgo que aumenta si están presentes otros factores de riesgo.

Anatomía patológica y patogenia

La vesícula tiene la particularidad de ser el único órgano que no posee submucosa, por lo cual la lámina propia se continúa directamente con la muscular. Además, se debe considerar que una porción no menor de esta carece de serosa, facilitando la invasión al hígado. El cáncer de vesícula se origina en la mucosa y de ahí invade en profundidad. La localización de las lesiones en la vesícula corresponde en un 60% al fondo vesicular, un 30% al cuerpo y un 10% al bacinete, siendo esta última ubicación de peor pronóstico dado compromiso frecuente de las estructuras del pedículo.

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (85%-90%), de variantes tubular, nodular y papilar. Otros tipos son el escamoso y adenoescamoso, de células pequeñas, células claras, células en anillo de sello, indiferenciado, neuroendocrino, carcinosarcoma y otros.

Dentro de la patogenia se reconocen dos principales mecanismos que podrían explicar el desarrollo de cáncer vesicular. El primero implica la secuencia displasia-carcinoma, en el cual la inflamación crónica de la mucosa produce alteraciones que determinan la aparición de displasia, la cual con el paso de los años daría paso a

carcinoma *in situ* y posteriormente a cáncer invasor, proceso que duraría entre 10 a 15 años en ocurrir desde la aparición de displasia. Una segunda vía sería la evolución desde una lesión preexistente, en este caso un adenoma a carcinoma.

Cuadro clínico

En general los síntomas tempranos están ausentes y son inespecíficos, siendo el diagnóstico realizado cuando la patología se encuentra avanzada y fuera del alcance quirúrgico. Los síntomas más frecuentes son: dolor abdominal (73%), náuseas y vómitos (43%), ictericia (37%), anorexia (35%) y baja de peso (35%). En casos muy avanzados puede existir masa palpable, hepatomegalia, ascitis, adenopatías, obstrucción duodenal o hemorragia gastrointestinal.

La forma de presentación se puede dividir en:

1. Diagnóstico realizado en el preoperatorio: Corresponden a tumores avanzados y sintomáticos, en general no resecables.
2. Diagnóstico realizado en el intraoperatorio: Pesquisado durante una colecistectomía por colecistitis crónica o aguda.
3. Diagnóstico realizado en el posoperatorio (incidental): Hoy en día corresponde a la presentación más frecuente, siendo el diagnóstico realizado en la anatomía patológica.
4. Diagnóstico desapercibido: El menos frecuente, en el cual no es detectado en la biopsia y posteriormente debuta por una recurrencia.

Los pacientes con historia de cólicos biliares en que existe un cambio en la forma de presentación o que se asocia a síntomas consuntivos deben hacer sospechar la aparición de un cáncer vesicular. Además, estos pacientes presentan habitualmente baja de peso de meses de evolución al momento del diagnóstico. Ante la sospecha de la presencia de un cáncer vesicular debe iniciarse la exploración con imágenes, siendo las principales el ultrasonido, la tomografía axial computada y la resonancia magnética

Diagnóstico por imágenes

Ecografía

La ecografía abdominal corresponde al primer examen de imágenes a considerar. Tiene una sensibilidad reportada de 44% para el diagnóstico de cáncer vesicular lo que aumenta en la presencia de metástasis hepáticas. Puede mostrar tres presentaciones, ya sea una masa vesicular, la presencia de un pólipo o un engrosamiento mural. El hallazgo de una masa vesicular es menos frecuente y en general se asocia a tumores avanzados y de mal pronóstico. Los pólipos sospechosos corresponden a aquellos de > 10 mm y sésiles. El hallazgo más frecuente de la ecografía es el engrosamiento de la pared vesicular, sobre todo > 10 mm, el cual puede ser focal o difuso y asociado a la presencia de cálculos.

Tomografía axial computarizada (TAC)

Es útil para definir con mayor claridad el engrosamiento de la pared vesicular y la presencia o no de masa vesicular, así como la relación con órganos vecinos, permitiendo evaluar resecabilidad con una precisión del 71%-85%. Con el uso de contraste es útil para diferenciar lesiones tumorales de procesos inflamatorios. Por otra parte, permite confirmar o descartar la presencia de metástasis hepáticas o peritoneales y la presencia de linfonodos patológicos.

Resonancia magnética

Es un complemento que permite ver con precisión el compromiso vascular, fundamentalmente de la vena porta, con una sensibilidad del 87%-100% si incluye angiorresonancia. Además, permite evaluar la relación con la vía biliar, constituyendo ambas características elementos muy importantes a la hora de evaluar la resecabilidad. Las reconstrucciones de la vía biliar permiten establecer la configuración espacial del árbol biliar y establecer si existe y la extensión del compromiso de la vía biliar.

Otros métodos diagnósticos

Otros métodos diagnósticos disponibles actualmente son la endosonografía que tiene la ventaja de visualizar con más precisión las características de los pólipos, además del compromiso en profundidad (T) y la presencia de linfonodos que, adicionado a la capacidad de puncionarlos con aguja fina, permite definir su carácter inflamatorio o maligno. Tiene una sensibilidad del 92%-97% para diferenciar entre patología vesicular benigna de maligna. El PET/CT tiene su rol en la detección de metástasis a distancia implicando un cambio de manejo en un 25%-29% de los casos, no ofreciendo ventajas sobre la lesión primaria, aunque su utilidad en esta patología no está del todo esclarecida. Otro examen corresponde a la CPRE, la cual podría ofrecer un diagnóstico citológico con un rendimiento del 30% que incrementa al 40%-70% con el cepillado. En algunos centros se ha probado el estudio con ecografía con contraste, coledoscopia e incluso ecografía intraductal para definir mejor el compromiso del pedículo. Un elemento disponible es la EDA la cual podría demostrar infiltración duodenal en un quinto de los casos si es que existe la sospecha. Por último, un elemento que siempre se debe considerar son los marcadores tumorales, los cuales no son específicos, ya que el CA19-9 se eleva en el 50%-79% y aumenta con la colestasia, el CEA se eleva en un 40%-70% y el CA 125 se eleva en el 58% de los pacientes.

Clasificación y etapificación

La clasificación del cáncer de vesícula puede estar basada en su localización, tipo histológico, etc. Sin embargo, para el manejo de grupos de pacientes y la comparación de resultados y pronóstico, se han agrupado de acuerdo a la profundidad y extensión del compromiso tumoral. La clasificación más conocida y usada es la TNM, actualmente en su séptima edición del año 2010. Esta agrupa los estadios de acuerdo con la profundidad de invasión, compromiso de órganos vecinos, compromiso linfático y la presencia de metástasis a distancia. Para la categorización del N final se requiere de al menos 6 linfonodos en la biopsia.

Manejo y pronóstico

El manejo y conducta terapéutica en este tipo de pacientes es diversa, bien definida en estadios tempranos, pero controvertido en estadios más avanzados. Lo recomendado es el abordaje abierto al momento de ir a reseccionar o re-reseccionar un paciente con cáncer vesicular, junto a la resección de los puertos laparoscópicos en los incidentales, en caso de que hubiese existido ruptura de la vesícula o esta fuese extraída sin bolsa.

Podría esquematizarse la conducta si el diagnóstico se sospecha previamente o es un hallazgo durante el intraoperatorio o si es un diagnóstico incidental dentro del estudio histopatológico de una colecistectomía electiva. La otra forma de enfrentar este problema es en consideración al T, para esto se considera que los pacientes T1a quedan tratados con la colecistectomía simple, ya que habitualmente en estos pacientes el diagnóstico es un hallazgo del estudio histopatológico y no requieren ir a re-resección. No existe evidencia que implique ir a nueva cirugía si hubo perforación vesicular. Los pacientes que presenten compromiso de la muscular propia (T1b), subserosa (T2) y algunos casos seleccionados de los serosos (T3) deben recibir una cirugía radical (Figuras 4 y 5) que incluye resección hepática en cuña del lecho vesicular (2 cm de parénquima) y linfadenectomía del ligamento hepatoduodenal (en Japón se incluyen los retropancreáticos y duodenales). Ha habido controversia entre realizar una cuña hepática o segmentectomía IVb-V, sin embargo, está demostrado que lo importante es lograr R0 más que la cantidad de parénquima hepático extraído. De esta forma en pacientes T3 con compromiso hepático o del pedículo se debe considerar la hepatectomía derecha o una trisegmentectomía, la resección de la vía biliar o de órganos vecinos en bloc para lograr tal objetivo.

En general, en pacientes con estadios T3 y T4 (localmente avanzados) la realización de cirugía agresiva es controversial, sería para casos muy seleccionados (no bien definidos aún), con sobrevidas a 5 años del 0%-32%. La decisión final pasa por un balance entre el beneficio y el riesgo quirúrgico. Contraindicaciones habituales de cirugía son la existencia de metástasis hepáticas/peritoneales o a distancia, compromiso de la vena porta/arteria hepática/tronco celiaco y la existencia de adenopatías N2.

Cuando el conducto cístico queda con margen (+) lo recomendado es la resección de la vía biliar por la alta tasa de enfermedad residual asociada (42%). En Japón la resecan de rutina, ya que mejoraría la linfadenectomía. Los factores pronósticos posoperatorios más importantes son: profundidad (T), linfonodos (+), extensión extramural, invasión perineural y la resección completa (R0).

El tratamiento con quimioterapia y radioterapia neoadyuvante y adyuvante se encuentra en etapa de evaluación y por ahora debe ser usado en protocolos controlados, en espera de la definición de grupos de pacientes que se beneficien de estos tratamientos. A pesar de la falta de evidencia, la adyuvancia se usa en un 70% de los centros. La mayoría son estudios fase II, con bajas tasas de respuesta, utilizando distintos agentes. Si bien hay distintos estudios que demuestran aumento de sobrevida con su aplicación, no constituyen una norma. Dada esta falta de claridad, el año 2012 en Chile se realizó un consenso latinoamericano recomendándose que los pacientes T2, T3 y N1 serían beneficiados de quimioterapia (5-FU o capecitabina)/radioterapia adyuvante, lo que sería determinado en parte por ciertos hallazgos histopatológicos

tales como R0 vs. R1, invasión linfovascular, grado de diferenciación y subtipo papilar (esto también debería ser considerado en los T1b). Además, se estimó la inexistencia de evidencia que apoye la neoadyuvancia para cualquier estadio.

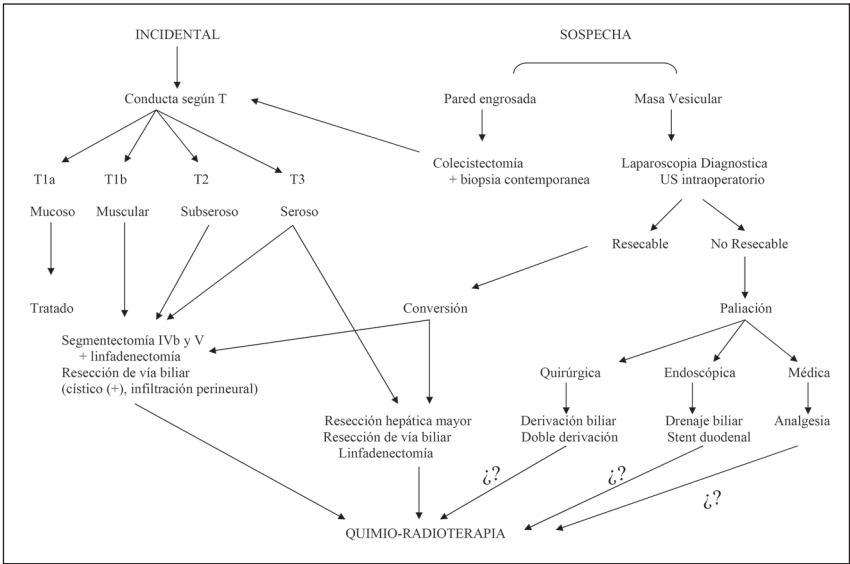
En aquellos pacientes que no pueden ser sometidos a cirugía resectiva y que requieran de tratamiento paliativo por dolor, prurito o mal vaciamiento gástrico, éste debe ser enfrentado en forma individual por un equipo multidisciplinario. El dolor puede tratarse en forma progresiva, siendo en ocasiones útil la alcoholización del plexo celíaco por vía percutánea. El prurito y la ictericia pueden tratarse mediante el drenaje de la vía biliar, ya sea quirúrgico con una hepático-yeyuno anastomosis (en casos seleccionados), endoscópico (instalando un stent mediante CPRE) o percutáneo. La obstrucción duodenal puede requerir en ocasiones de una derivación quirúrgica (gastro-yeyuno anastomosis) para permitir la alimentación oral (también en casos seleccionados) o una prótesis duodenal instalada vía endoscópica. Por último, en este tipo de pacientes se ha recomendado la quimioterapia paliativa con gemcitabina/ Cisplatino, que ofrecería ventajas sobre el mejor cuidado de soporte en pacientes seleccionados. El enfrentamiento de esta patología puede resultar complejo por lo diverso de su presentación y el mal pronóstico que conlleva, estimándose una sobrevida global a 5 años de 5%, siendo de 50% y 29% para los T1 y T2 respectivamente y menor al 10% para el resto de los estadios. Proponemos un algoritmo que intenta esquematizar las posibilidades en el manejo de esta patología.

Cirugía laparoscópica para el cáncer de vesícula

El principio quirúrgico para el cáncer de vesícula biliar debe respetar la resección R0, la linfadenectomía y la resección de órganos vecinos o hepatectomía mayor en los casos que sea necesarios, para todos estos la cirugía mínimamente invasiva ha demostrado ser comparable obteniendo similitud de resultados oncológicos tanto en sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad, en favor de la cirugía laparoscópica se anexan menor pérdida sanguínea, menor estancia hospitalaria, menor índice de complicaciones y menos dolor posoperatorio que la cirugía abierta, además se han reportado menos derrame de bilis al peritoneo durante la cirugía laparoscópica. Todas estas características presentan este abordaje como opción terapéutica con adecuada validación en manos expertas y equipos especializados.

Neoadyuvancia en cáncer de vesícula biliar

Actualmente se estudia cuál es el mejor esquema de quimioterapia para el cáncer de vesícula biliar, esto debido a que todos los intentos previos por intentar adyuvancia o neoadyuvancia no han logrado mejorar la sobrevida de estos pacientes. La gemcitabina/cisplatino es actualmente lo recomendado y en las series retrospectivas con cáncer de vesícula biliar localmente avanzado que recibieron neoadyuvancia con estas drogas se logró resección R0 en hasta un 30% de los casos reevaluados, sin embargo, para los pacientes cuyo cáncer continuó siendo irreseccable la sobrevida disminuyó en más de un 50%, confirmando que la cirugía sigue siendo fundamental para el tratamiento con intención curativa.



Algoritmo de manejo propuesto en pacientes con cáncer vesicular.

Referencias

1. Matsuyama R, Yabusita Y, Homma Y, Kumamoto T, Endo I. Essential updates 2019/2020: Surgical treatment of gallbladder cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2021;5(2):152-161. doi: 10.1002/ags3.12434. PMID: 33860135; PMCID: PMC8034687.
2. Aloia TA, Járufe N, Javle M, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015;17(8):681-690. doi: 10.1111/hpb.12444. PMID: 26172135; PMCID: PMC4527853.
3. Han HS, Yoon YS, Agarwal AK, et al. Laparoscopic Surgery for Gallbladder Cancer: An Expert Consensus Statement. *Dig Surg.* 2019;36(1):1-6. doi: 10.1159/000486207. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29339660.
4. Hickman L, Contreras C. Gallbladder Cancer: Diagnosis, Surgical Management, and Adjuvant Therapies. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):337-355. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.008. PMID: 30846038.
5. Doutros C, Gary M, Baldwin K, Somasundar P. Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future. *Surg Oncol.* 2012;21:183-191.
6. González P, Baeza R, Müller B, et al. Terapias perioperatorias en el cáncer de vesícula resecable: conclusiones del consenso latinoamericano de manejo del cáncer de vesícula biliar. *Rev Med Chile.* 2012;140:1060-1066.
7. Srivastava K, Srivastava A, Mittal B. Potential biomarkers in gallbladder cancer: present status and future directions. *Biomarkers.* 2013;18:1-9.

8. Pilgrim CH, Groeschl RT, Pappas SG and Gamblin TC. An often overlooked diagnosis: imaging features of gallbladder cancer. *J Am Coll Surg.* 2013;216:333-339.
9. Horgan AM, Amir E, Walter T and Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30:1934-1940.
10. Müller B, Arroyo G, Gallardo J, et al. Manejo paliativo del cáncer de vesícula biliar irrecable o metastásico: conclusiones del consenso latinoamericano de manejo del cáncer de vesícula biliar. *Rev Med Chile.* 2011;139:267-273.

PANCREATITIS AGUDA

Dres. Pablo Muñoz D. y Rodrigo Mansilla V.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo y reversible del páncreas. Es la enfermedad gastrointestinal que requiere ingreso hospitalario agudo más frecuente en países desarrollados. Anatomopatológicamente va desde el simple edema de la glándula hasta la necrosis masiva con hemorragia, formación de colecciones líquidas o abscesos. Clínicamente el 80% de los pacientes sufre un cuadro leve, mientras que el resto presenta distintos niveles de gravedad, con una mortalidad que puede superar el 30% en los enfermos con falla orgánica múltiple e infección de la necrosis.

El tratamiento se ha sometido a cambios considerables en los últimos 10 años con la introducción de un enfoque multidisciplinario y personalizado incluyendo avances en cuidados intensivos generales, terapia endoscópica, radiología e intervenciones quirúrgicas mínimamente invasivas para el páncreas y necrosis. Con todo ello, la mortalidad global en el mundo por PA es aproximadamente del 5%.

Fisiopatología

La noxa inicial lleva a una vía final común en que se desencadenan eventos intracelulares y a distancia. Los eventos intracelulares llevan a la autoactivación del tripsinógeno a tripsina, la que activa una serie de proenzimas que inician el proceso digestivo y las alteraciones locales. La activación de diversos mediadores (inflamación, coagulación, radicales libres) explica los efectos sistémicos.

Etiología

En la Tabla 1 se describen las principales causas de PA, siendo la biliar y la secundaria a consumo de alcohol la que concentran mayoritariamente los casos.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de dos de tres criterios:

1. Cuadro clínico: presencia de dolor abdominal epigástrico, de carácter permanente, irradiado al dorso o en cinturón, que puede acompañarse de vómitos (alrededor de 40%) y resistencia muscular al examen.
2. Laboratorio: elevación de amilasa y/o lipasa. Mayor especificidad se logra al considerar 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.

Tabla 1. Causas de pancreatitis aguda

1. Biliar
2. Alcohol
3. Idiopática
4. Obstrucción de conducto pancreático: tumor o lesión periampular, páncreas divisum
5. Metabólicas: hipertrigliceridemia, hipercalcemia
6. Infecciosa: viral, bacteriana, parasitaria
7. Drogas, toxinas
8. Trauma
9. Poscolangio-pancreatografía endoscópica retrógrada
10. Posquirúrgica
11. Enfermedades vasculares, isquemia
12. Genéticas: mutación tripsinógeno, inhibidor de proteasa, CFTR (fibrosis quística)
13. Autoinmune

3. Imágenes compatibles.

Imágenes:

- a) Ecotomografía abdominal: Su utilidad radica en la detección de coledocolitiasis. La sensibilidad para coledocolitiasis alcanza el 50%. Su valor se ve limitado por el meteorismo abdominal, por lo que un examen negativo no descarta el diagnóstico.
- b) Tomografía computada de abdomen (TC): Es el examen de mayor utilidad en el diagnóstico y estratificación de gravedad. Se sugiere realizarlo después de las 72 h de evolución para evitar la subvaloración de la necrosis. Frente a una duda diagnóstica es el examen de elección. La TC permite también guiar el drenaje percutáneo de colecciones que pueden desarrollarse posteriormente.
- c) Resonancia magnética (RM): En agudo, su rendimiento diagnóstico es similar a la TC. Su ventaja es la alta sensibilidad para diagnóstico de coledocolitiasis.
- d) Endosonografía (EUS): Se considera el examen de mayor rendimiento en la detección de microlitiasis coledociana y proporciona una vital herramienta en el drenaje de colecciones. No se considera en la evaluación inicial rutinaria.

Factores aislados que se asocian a un peor pronóstico son:

- Edad > de 55 años.
- Índice de masa corporal > de 30.
- PCR > 150 mg/dl a las 48 h de evolución.
- Glicemia > 250 mg/dl.
- Hematocrito > 44% al ingreso.

El *score* BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) es sencillo de calcular: edad > 60 años, BUN > 25 mg/dl, alteración de conciencia, derrame pleural, presencia de respuesta inflamatoria sistémica.

Un *score* BISAP > 3 se asocia con una mortalidad > de 20%. Hasta el día de hoy no hay un *score* que por sí solo pueda predecir adecuadamente la mortalidad. En la práctica clínica no siempre es fácil discernir en las primeras horas si se está frente a un cuadro leve o severo. En este sentido es fundamental no infravalorar la gravedad del cuadro. La conferencia de Atlanta de 2013 definió los criterios de gravedad basados en la presencia de disfunciones sistémicas (definidas por el *score* modificado de Marshall), complicaciones locales y comorbilidades significativas (Tablas 2 y 3).

Complicaciones sistémicas

Incluye: *Distress* respiratorio agudo, *shock*, insuficiencia renal aguda, hiperglicemia, hipocalcemia, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía, hemorragia digestiva, hipertensión intraabdominal (HIA) entre otras. La HIA se presenta en más del 70% de los pacientes con PA grave y se debe a la presencia de colecciones, íleo, edema visceral y resucitación con fluidos. La HIA empeora el pronóstico y debe tratarse en forma agresiva, pudiendo ser necesaria la laparotomía descompresiva en casos excepcionales.

Complicaciones locales

La definición actual de las alteraciones locales las clasifica según su temporalidad y la presencia/ausencia de necrosis (Figura 1).

Tabla 2. Clasificación de gravedad de la PA: Atlanta 2013

- Leve: Sin disfunciones orgánicas ni complicaciones locales
- Moderada: ≥ 1 disfunciones orgánicas transitorias, complicación local o descompensación de enfermedad crónica
- Severa ≥ 1 fallas orgánicas persistentes (> 48 h) (Marshall modificado > 2 puntos)

Tabla 3. Criterios de Marshall modificado

Sistema	0	1	2	3	4
Respiratorio (P _s O ₂ /F _i O ₂)	> 400	301-400	201-300	101-200	< 100
Renal (creatinina sérica mmg/dL)	< 1,4	1,5-1,8	1,0 - 3,6	3,7-4,0	> 5
Cardiovascular (TAS mmHg)	> 90	< 90 que responde a volumen	< 90 sin respuesta a volumen	< 90 con pH 7,2 a 7,3	< 90 con pH < 7,2

Puntaje ≥ 2 en cualquier órgano define presencia de falla de órgano.

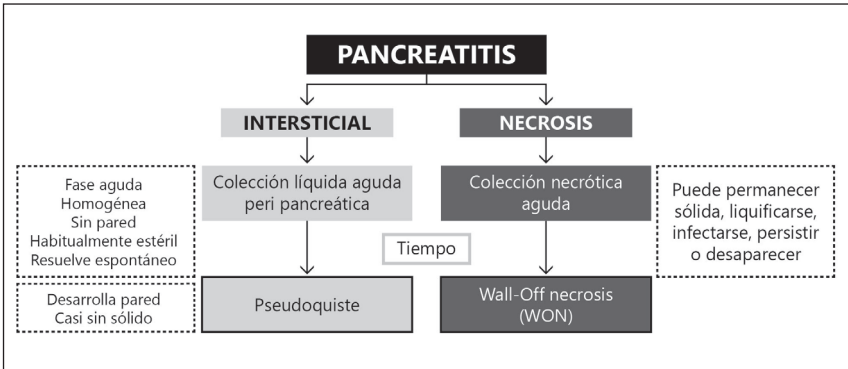


Figura 1. Clasificación radiológica de pancreatitis.

En pancreatitis edematosa

- Colecciones líquidas agudas: se presentan precozmente en 30%-50% de los casos. Se localizan en o cerca del páncreas y carecen de pared. Se resuelven espontáneamente y tienen bajo riesgo de infección.
- Pseudoquiste de páncreas: corresponde a una colección líquida envuelta por una pseudocápsula. Su formación requiere más de 4 semanas. Son habitualmente estériles.

En pancreatitis necrotizante

- Colección necrótica aguda: Son de presentación precoz. Son estériles, pero tienen más riesgo de infección.
- Necrosis amurallada o encapsulada (WON o “walled off necrosis”): La necrosis pancreática o peripancreática se rodea de pared, más allá de las 4 semanas. Las colecciones necróticas no requieren tratamiento salvo que se infecten o produzcan dolor u obstrucción.

Otras complicaciones son las fistulas, trombosis portal o esplénica, ascitis pancreática y hemoperitoneo.

Tratamiento

Hospitalización

La PA requiere hospitalización. La enfermedad leve requiere ayuno inicial menor a 12 h, hidratación y analgesia parenteral. La corrección de la hipovolemia efectiva es fundamental para mejorar el pronóstico en pacientes más graves. Para la analgesia se puede comenzar con paracetamol, metamizol o antiinflamatorios no esteroideos, para luego seguir de ser necesario, con opiáceos como petidina o fentanilo. No existen evidencias de que la morfina agrave el cuadro por su acción sobre el esfínter

de Oddi. Los antiespasmódicos no son útiles y aumentan el íleo. La supresión del ácido gástrico tampoco es útil. No está indicada la instalación de sonda nasogástrica salvo en casos de vómitos profusos. Los casos de PA grave deben manejarse en las unidades de cuidados intensivos.

Asistencia nutricional

Los pacientes con pancreatitis leve deben iniciar el régimen oral progresivo desde su ingreso. Los pacientes con pancreatitis severa y aquellos en quienes se espera un ayuno mayor de 7 días, deben recibir asistencia nutricional precoz. Actualmente se prefiere la nutrición enteral (NE) precoz, que al prevenir la atrofia vellositaria disminuye el riesgo de translocación bacteriana e infección. La NE puede administrarse por la vía más expedita. De no haber mal vaciamiento gástrico, no hay diferencias en uso de sonda nasogástrica o sonda nasoyeyunal. La nutrición parenteral (NP) está indicada sólo cuando la NE está contraindicada o es mal tolerada por vómitos o íleo.

Antibióticos profilácticos

No se recomienda el uso de antibióticos profilácticos en PA necrotizante, siendo la excepción la pancreatitis asociada a colangitis. El único subgrupo que pudiera beneficiarse, sin una evidencia categórica, es el paciente que debuta con falla multiórgánica. Los antibióticos se reservan para la infección de necrosis pancreática o peripancreática que es excepcional en las primeras semanas.

Indicación de colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE)

La presencia de colelitiasis-coledocolitiasis o vía biliar dilatada en las imágenes sugiere causa biliar. Las alteraciones del perfil hepático, en particular el aumento de gama-glutamyl transferasa sobre 3 veces el valor normal, también sugieren etiología biliar y tiene valor evolutivo, ya que en aquellos pacientes en quienes la litiasis migra, las transaminasas tienden a normalizarse, a diferencia de los pacientes que persisten con vía biliar obstruida. La CPRE está siempre indicada de urgencia (antes de 24 h) en casos de colangitis asociada. La CPRE precoz (antes de 72 h) puede disminuir las complicaciones, principalmente sepsis biliar o complicaciones locales, sin afectar la mortalidad en pacientes con obstrucción persistente de la vía biliar.

Indicación quirúrgica precoz (< 7 días)

No existe indicación a excepción del síndrome compartimental del abdomen en que se procede a la laparotomía descompresiva o la hemorragia masiva. Está demostrado que la cirugía precoz empeora el pronóstico y triplica la mortalidad.

Manejo de las complicaciones locales

En caso de necrosis, éstas sólo deben ser tratadas en caso de síntomas asociados o infección de ellas. Los métodos de remoción mínimamente invasivos como el drenaje endoscópico y/o por radiología intervencional en un esquema de terapia escalonada es lo recomendado. En caso de no ser factible técnicamente o de fracaso de las técnicas mencionadas, se debe recurrir a la cirugía mínimamente invasiva.

Cirugía tardía

Los pacientes con PA biliar que cursan con cuadro leve, tienen indicación de colecistectomía, idealmente antes del alta.

Pronóstico

Las formas leves prácticamente no tienen mortalidad y se recuperan sin secuelas. En cambio, la mortalidad de formas graves es entre 7%-10%, y en algunos subgrupos (necrosis extensa infectada, falla orgánica múltiple) puede sobrepasar el 30%. Si el paciente sobrevive, la recuperación morfológica y funcional es completa en la mayoría de los casos. Es de suma importancia conocer y resolver los factores etiológicos para evitar brotes repetidos.

Referencias

1. Whitcomb D. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;354:2142-2150.
2. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
3. Forsmark C, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;32:2022-2044.
4. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-336.
5. Mirtallo J, Forbes A, McClave S, et al. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:284-291.
6. Oría A, Cimmino D, Ocampo C, et al. Early endoscopic intervention *versus* early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;245:10-17.
7. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD002941.
8. Ke L, Ni H, Sun J, et al. Risk factors and outcome of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2012;36:171-178.
9. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):479-496.
10. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10252):726-734.

PANCREATITIS CRÓNICA

Dres. Zoltán Berger F. y José Ignacio Vargas D.

Introducción

La pancreatitis crónica es una enfermedad fibroinflamatoria multifactorial que causa dolor abdominal e insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, cuya incidencia se encuentra en aumento. El diagnóstico es complejo y desafiante, más aún en estadios precoces. Su manejo requiere un enfoque multifactorial, ya que no existen actualmente tratamientos curativos.

Definición

La pancreatitis crónica (PC) es una inflamación crónica del páncreas, con destrucción progresiva del parénquima, reemplazado por fibrosis difusa o focal, acompañado de atrofia y desdiferenciación de células acinares, con o sin calcificación. Existe una forma menos común, la pancreatitis obstructiva (PO), que se presenta cuando el compromiso no es de la glándula entera, sino proximal a una obstrucción del conducto pancreático, raramente con calcificación.

Prevalencia

En Europa y Estados Unidos su prevalencia es de 10-30 casos/100.000 habitantes; en América Latina, disponemos de datos solo de algunos países (México, Brasil) en los que la frecuencia de PC es muy inferior a la pancreatitis aguda (PA). En Chile no existen estudios a nivel nacional, pero la PC es considerada como infrecuente, aunque aparentemente el número de casos diagnosticados estaría en aumento, con la accesibilidad más amplia de métodos diagnósticos morfológicos. Una publicación reciente en nuestro medio por experiencias de 20 años estimamos una incidencia de PC de 0,8/100.000/año y una prevalencia de 6/100.000 habitantes (ver ref. 3). Sin embargo, estas cifras reflejan la prevalencia de PC avanzada, ya que el diagnóstico precoz de la enfermedad es complejo, como detallamos más adelante.

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, y 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 solo en una minoría de individuos con consumo elevado de alcohol, no existiendo un umbral de toxicidad conocido, es así como ocurre PC probablemente alcohólica en personas

con consumo moderado. Se ha asociado la ocurrencia de PC también al consumo de tabaco, describiendo un efecto aditivo del tabaco al riesgo de desarrollar PC en individuos con consumo de alcohol y aceleración de la aparición y extensión de calcificaciones. Un consumo de tabaco superior a 35 paquetes/año es un factor de riesgo importante de PC.

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 pancreatitis aguda (PA) única o recurrente, eventualmente de PO, pero no de PC. Las anomalías congénitas del páncreas (anular y divisum) pueden asociarse con PC, pero son causas más frecuentes de la PA recurrente.

Durante los últimos años se logró demostrar una serie de mutaciones ligadas a PC. Se identificó la mutación responsable de la PC hereditaria (PRSS1), cuyo resultado es la síntesis de un tripsinógeno catiónico con tendencia a la autoactivación y difícilmente degradable. Se observaron mutaciones del gen que determina la síntesis del inhibidor de tripsina (SPINK1 = *Serine Protease Inhibitor Kazal type 1*), cuyo resultado es una disminución del nivel de inhibidor de tripsina. Se asocia también con la PC una significativamente mayor frecuencia de mutaciones menores del gen de la fibrosis quística (CFTR-Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). En resumen, se está descubriendo la base genética que podría explicar la tendencia, en ciertos individuos, a desarrollar PC.

La clasificación etiológica de la PC se resume en la abreviación TIGAR-O, lo que significa tóxica, idiopática, genética, autoinmune, recurrente-obstrutivo.

Los factores autoinmunes son responsables por aproximadamente 1% de PC. La pancreatitis autoinmune es una entidad especial y sus características están descritas en otro capítulo.

Cuadro clínico

El síntoma dominante en muchos casos es el dolor abdominal, que se localiza generalmente en el hemiabdomen superior y se irradia al dorso. Puede ser casi permanente, aumentando su intensidad después de comer y el día luego de una mayor ingesta de alcohol (“*the day after*”). Paradójicamente, el efecto inmediato de la ingesta de alcohol es una analgesia potente, lo que dificulta aún más que el paciente comprenda la necesidad de dejar de beber. Según los datos del grupo de Amman, durante la progresión de la destrucción del páncreas, el dolor tiende a disminuir y luego desaparecer (“*burned out*” páncreas). Las formas avanzadas de PC se caracterizan por insuficiencia exocrina (esteatorrea), endocrina (diabetes mellitus) y baja de peso. La evolución de la PC puede complicarse con múltiples episodios de PA, eventualmente con pseudoquistes u otras complicaciones locales. En las etapas iniciales, el

cuadro clínico es a menudo inespecífico: dolor abdominal y meteorismo. En nuestra experiencia, las formas asintomáticas u oligosintomáticas son más frecuentes en Chile que en las otras regiones del mundo.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz de la PC sigue siendo un desafío, sobre todo en los estadios tempranos. 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.

Tabla 1. Métodos diagnósticos de pancreatitis crónica

I. Funcional
a. Con sondeo duodenal <ol style="list-style-type: none"> 1. Prueba de secretina-colecistoquinina 2. Test de Lundh
b. Sin sondeo duodenal <ol style="list-style-type: none"> 1. Enzimas en deposiciones <ul style="list-style-type: none"> • Quimotripsina • Elastasa** 2. Medición indirecta de función enzimática <ul style="list-style-type: none"> • Amilolítica - almidón • Lipolítica - Pancreolauryl esteatocrito, pérdida de grasa (van de Kamer)** • Proteolítica - PABA (bentirómida)
II. Morfológico
a. Ultrasonido <ol style="list-style-type: none"> 1. Ecotomografía abdominal 2. Endosonografía (biopsia por punción)
b. Diagnóstico radiológico <ol style="list-style-type: none"> 1. Rx simple (3 proyecciones) 2. TAC 3. Resonancia nuclear magnética (RM) 4. Colangio-pancreato-resonancia (CPRM) 5. (Pancreatoscopia virtual por TAC o RM)*
c. Diagnóstico endoscópico <ol style="list-style-type: none"> 1. CPRE (colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica) 2. Pancreatoscopia*

Nota: la accesibilidad de métodos señalados con * está muy limitada, y es excepcional en la actualidad.
**Método disponible libremente y utilizado en Chile.

Es importante mencionar que la medición sérica de amilasa y lipasa es útil en el diagnóstico de un episodio de pancreatitis aguda y recurrente, incluyendo las reaguizaciones de la PC, pero que no tiene valor en el diagnóstico de PC.

1. Pruebas funcionales

- A. Medición de la secreción enzimática y de bicarbonato del páncreas, después de estimulación directa (secretina, colecistoquinina ev) o indirecta (test de Lundh, comida de prueba).
- B. Medición indirecta de la función de enzimas pancreáticas. Al ingerir un substrato específico de una de las enzimas, los productos de su degradación se determinan en la sangre y/o en la orina.
- C. Medición directa de enzimas u hormonas pancreáticas en sangre o en deposiciones. La elastasa fecal está disponible en Chile, tiene buena sensibilidad y especificidad en demostrar insuficiencia exocrina moderada y severa.

2. Exámenes morfológicos

- A1. Ecotomografía abdominal: limitada por meteorismo frecuente y por la ubicación retroperitoneal del páncreas. Sin embargo, es un método no invasivo, que se puede repetir sin riesgo, útil en descartar otras patologías responsables del cuadro clínico y demuestra con gran sensibilidad las complicaciones (coleciones, dilatación de vía biliar, etc.). En las formas avanzadas se observa la dilatación del conducto pancreático y la presencia de calcificaciones.
- A2. Endosonografía: el método más sensible en detectar lesiones incipientes. Sin embargo, todavía es de accesibilidad limitada y operador dependiente, además de poseer algunos mínimos riesgos. Por otra parte, las alteraciones menores iniciales son de importancia algo incierta, la especificidad es relativamente baja. Por su costo y complejidad, por ahora no se puede sugerir como primer examen para detectar PC incipiente.

En el diagnóstico endosonográfico de pancreatitis crónica, los criterios de Rosemont que combinan alteraciones a nivel del conducto pancreático principal y del parénquima pancreático, permiten determinar el diagnóstico o la probabilidad de tener una PC basado en hallazgos morfológicos. La endosonografía lineal permite también obtener biopsias de tejido pancreático en casos seleccionados. Sin embargo, la biopsia de páncreas tiene más utilidad en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades de páncreas y mucho menos en el diagnóstico precoz de PC.

- B1. Radiografía simple (en tres proyecciones: A-P, lateral, oblicua): puede detectar las calcificaciones pancreáticas en formas avanzadas. Su utilidad actualmente es muy limitada.
- B2. Tomografía axial computada (TAC): posee una sensibilidad cercana al 75% y una especificidad mayor al 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, además de evidenciar la presencia de complicaciones locales (coleciones, trombosis de la vena esplénica, entre otras).

- B3. Resonancia nuclear magnética: su sensibilidad y especificidad es similar o algo superior a la TAC, logrando obtener una mejor caracterización de los cambios ductales. Por la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) se obtienen imágenes de los conductos pancreáticos; su sensibilidad diagnóstica en formas moderadas y severas es comparable a CPRE, y aparentemente algo inferior en formas leves. Es un método prácticamente sin riesgo. Las calcificaciones no se detectan por la RM, solo se ven los cálculos intraductales como defectos en CPRM. Combinando con estimulación de la secreción pancreática con secretina, se mejora la visualización de los conductos y se permite una evaluación semicuantitativa de la función exocrina del páncreas, pero debido a un difícil acceso y alto precio, este método complementario de estimulación no se usa en Chile.
- B4. Métodos computacionales a partir de imágenes adquiridas por TAC o RNM, en etapa experimental, pero que permiten obtener imágenes del interior del conducto pancreático (pancreatoscopia virtual).
- C1. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): por muchos años considerado como el “*gold standard*” en el diagnóstico, pero debido a constituir un método invasivo y con morbilidad asociada, en los últimos años se ha reservado su uso para fines terapéuticos cuando la terapia endoscópica está indicada. Por otro lado, la CPRE no permite definir el estado del parénquima pancreático, siendo su uso limitado para este objetivo.
- C2. Pancreatoscopia directa. Inicialmente, mediante CPRE con el sistema “madre-hijo”, se logró introducir el pancreatoscopio en el interior del conducto pancreático. Un similar rendimiento tiene el sistema *SpyGlass*, que se introduce también por el canal de trabajo del duodenoscopio, permitiendo la observación directa en casos de conducto pancreático dilatado y tratamiento de litiasis pancreáticas en casos avanzados. Existen algunas experiencias también con pancreatoscopia oral. Estos métodos están solo disponibles en centros muy especializados y se reservan para tratamiento endoscópico y diagnóstico diferencial de PC vs. lesiones proliferantes del conducto pancreático principal.

En la Figura 1 se detalla el algoritmo diagnóstico, en que observamos que el eje es la ecotomografía abdominal, que puede detectar o sospechar la PC en > 70% de las formas avanzadas y moderadas. Si la sospecha clínica persiste con ultrasonido normal, se puede considerar solicitar en primer lugar elastasa fecal, eventualmente en combinación con otra prueba disponible de función pancreática– y/o repetir la ecotomografía abdominal en 3-6 meses. En algunos casos, la endosonografía puede ser de utilidad en aclarar el diagnóstico, sobre todo cuando existe sospecha de otra enfermedad de páncreas. Establecido el diagnóstico de PC, es de importancia la etapificación de la enfermedad, caracterización más exacta de insuficiencia exocrina y endocrina, como de las alteraciones morfológicas de los conductos y la detección de eventuales complicaciones locales.

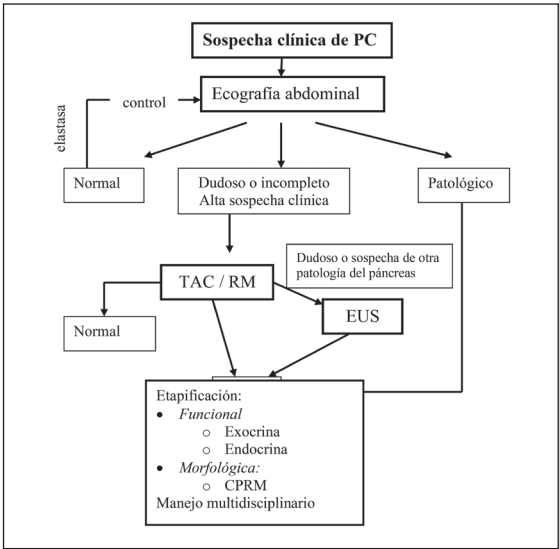


Figura 1. Algoritmo diagnóstico frente a sospecha clínica de pancreatitis crónica. TAC: tomografía axial computada; RM: resonancia magnética; EUS: endosonografía; CPRM: Colangiopancreatografía por resonancia magnética.

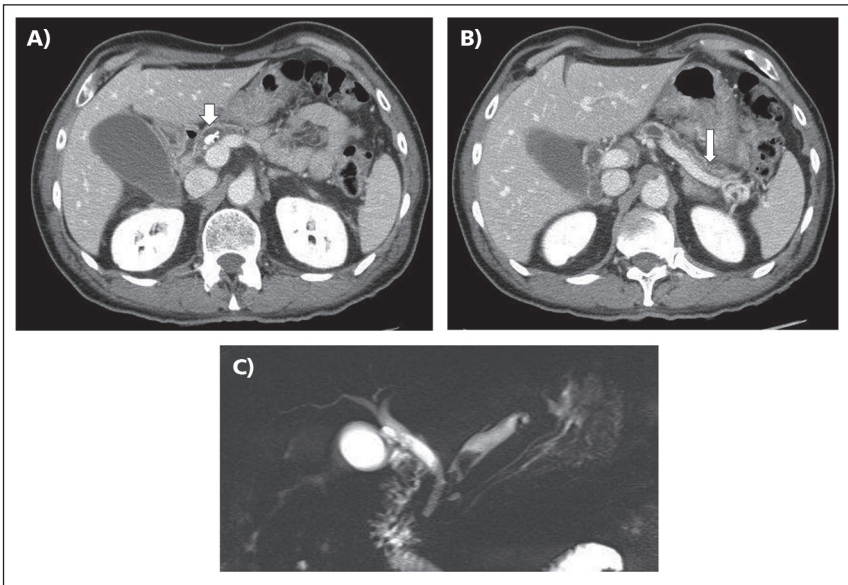


Figura 2. Hombre de 48 años con dolor abdominal recurrente. TAC muestra el conducto pancreático principal dilatado y con cálculos y calcificaciones en su interior (A), además de atrofia del parénquima en cuerpo y cola del páncreas, con dilatación marcada del conducto pancreático principal (B). La colangiografía muestra imágenes compatibles con cálculos en Wirsung dilatado (C).

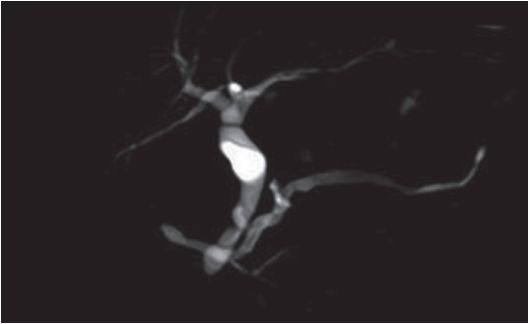


Figura 3. Mujer de 52 años con molestias abdominales ocasionales, sin antecedente de pancreatitis aguda. Colangiorresonancia muestra el conducto pancreático dilatado que cruza al colédoco y desemboca en el duodeno independiente de la vía biliar, compatible con pancreatitis obstructiva en páncreas divisum.

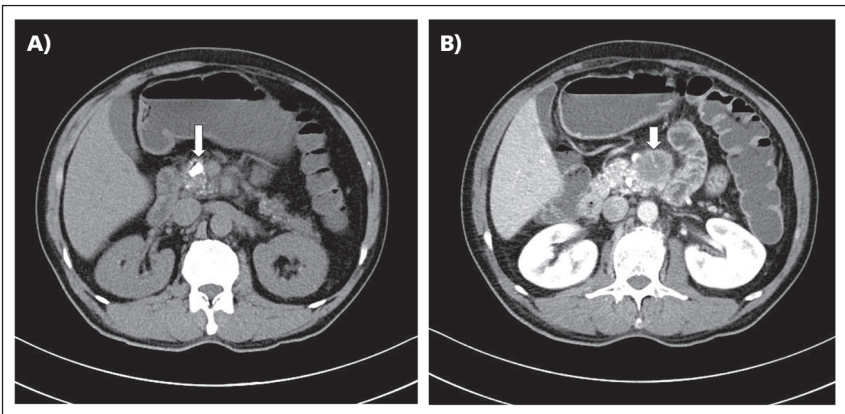


Figura 4. Hombre de 53 años con historia de pancreatitis crónica conocida de 12 años de evolución, con pocos síntomas ocasionales. Consulta por dolor epigástrico. TC muestra un cálculo calcificado en la cabeza del páncreas (A). Calcificaciones difusas gruesas en la cabeza de páncreas y una lesión hipovascular compatible con cáncer de páncreas (B).

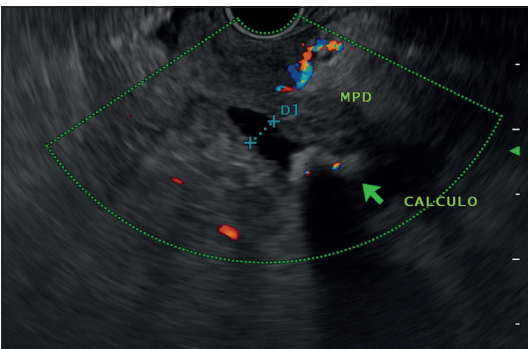


Figura 5. Endosonografía en pancreatitis crónica, donde se muestra dilatación del conducto pancreático principal (MPD: *main pancreatic duct*) y la presencia de un cálculo obstructivo en la cabeza del páncreas.

Tratamiento

Al no conocer la etiología, el tratamiento es sintomático con un enfoque multidisciplinario. La abstinencia de alcohol no previene la progresión de la enfermedad, pero disminuye de manera importante las complicaciones y mejora el pronóstico. También debe recomendarse la suspensión del hábito tabáquico.

1. Dolor

Inicialmente se usan analgésicos y/o espasmolíticos convencionales, con o sin enzimas pancreáticas en altas dosis. El dolor incontrolable es la indicación más frecuente de intervenciones invasivas, en primer lugar, quirúrgicas (descompresión o resección). El tratamiento endoscópico (esfinterotomía pancreática, extracción de cálculos, prótesis) se justifica en presencia de lesiones ductales avanzadas, si existe una estenosis dominante del conducto de Wirsung; o con pseudoquistes crónicos. El alivio obtenido con tratamiento endoscópico es de más corta duración, comparando con el resultado de intervenciones quirúrgicas, pero con considerablemente menor riesgo y costo, además, no produce alteraciones anatómicas irreversibles. En caso de cálculos en el conducto pancreático, la litotripsia extracorpórea puede utilizarse como una alternativa de tratamiento, eventualmente seguido por extracción endoscópica de los cálculos fragmentados. El bloqueo del plexo celíaco, por cirugía, radiología intervencional o por endosonografía, puede asegurar una analgesia durante 3 a 6 meses.

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 50.000 a 90.000 unidades de lipasa tomadas juntas con cada comida (ni antes, ni después), dosis difícil de mantener en Chile por su alto costo. La asociación con anti H₂ o bloqueadores de bomba de protones aumenta en algo la efectividad de este tratamiento. Los detalles de tratamiento de la insuficiencia exocrina están descritos en un capítulo aparte.

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 hipoglucemiantes 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”, generalmente no existe alteración en la sensibilidad periférica de las células a la insulina, pero sí una disminución simultánea de la producción de glucagón. Por consiguiente, estos pacientes tienen tendencia a hipoglicemia y requieren dosis más bajas de insulina.

PC y otras enfermedades pancreáticas

Pancreatitis aguda

La PC a menudo evoluciona con brotes agudos, clínicamente idénticos con PA de otra etiología. Por otra parte, la recuperación completa es de regla en la mayoría de PA, especialmente de etiología biliar. Sin embargo, resultados recientes (genética, histopatología) apoyan nuevamente la teoría antigua de que la PC, en ciertos casos, sería la consecuencia de brotes recurrentes de PA (secuencia necrosis-fibrosis).

Es interesante mencionar que después de un episodio de pancreatitis aguda, entre un 10% a 20% de estos individuos puede desarrollar pancreatitis aguda recurrente y se pueden detectar elementos de pancreatitis crónica en los años siguientes en una minoría de ellos, siendo este riesgo mayor con pacientes con abuso de alcohol y tabaquismo.

La pancreatitis hereditaria es de gran importancia teórica, la autoactivación incontrolable del tripsinógeno mutado produce múltiples brotes agudos que finalmente lleva al desarrollo de una PC con calcificaciones y cálculos pancreáticos. El seguimiento regular de los pacientes con PA alcohólica, idiopática o recurrente puede permitir un diagnóstico más precoz de la PC.

Cáncer de páncreas

La PC aumenta 2-3 veces el riesgo de desarrollar cáncer pancreático. Sin embargo, la PC como factor de riesgo, es responsable de una minoría de los cánceres pancreáticos, salvo en la pancreatitis hereditaria que tiene 40%-50% de posibilidad de transformación maligna. Por otro lado, el cáncer ductal de páncreas produce una pancreatitis obstructiva, que puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad maligna.

Pronóstico

La esperanza de vida en PC es inferior al de una población normal, debido a sus complicaciones, intervenciones endoscópicas, quirúrgicas y enfermedades asociadas. Por otra parte, evitando los tóxicos conocidos (alcohol, tabaco), el tratamiento adecuado de insuficiencia exocrina y endocrina, junto con los métodos menos invasivos para la terapia de las complicaciones, permiten una calidad de vida más cercana a lo normal.

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 2.000 mutaciones identificadas se clasifican en 5 grupos: los dos primeros se traducen en ausencia total de la función del CFTR y los 3 restantes en alteraciones de diferente gravedad de su función. Como consecuencia de estas alteraciones, el volumen de la secreción pancreática disminuye dramáticamente, su viscosidad aumenta y obstruye a los ductulos pequeños. Junto con la obstrucción, se produce la destrucción de las células acinares con atrofia y fibrosis del parénquima pancreático. En los dos primeros grupos de mutaciones y también en la mayoría de las del tercer grupo, se desarrolla una insuficiencia pancreática exocrina,

mientras en los grupos IV y V, la gravedad del compromiso pancreático depende de la intensidad del defecto de función de CFTR y el daño pancreático es menor. El compromiso pulmonar determina la gravedad, el pronóstico y la calidad de vida en la FQ; sin embargo, puede existir, además, compromiso de otros órganos digestivos, dando alteraciones en la función secretora de epitelio biliar, con cambios inflamatorios focales que pueden llevar a una cirrosis biliar. Por el mismo defecto genético, hay una tendencia a formar cálculos, coledocolitiasis y coledocolitiasis. En estos casos se aconseja el uso de ácido ursodeoxicólico con mejoría de las pruebas hepáticas, pero sin detener la progresión de la enfermedad. El tratamiento de la insuficiencia pancreática mejora la sobrevida de los pacientes. La sobrevida de FQ ha mejorado en Chile, aunque todavía muy por debajo de los resultados obtenidos en los países desarrollados.

Referencias

1. Etamad B, Whitcomb D. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
2. Martínez J, Abad-González A, Aparicio J, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis) *Pancreatology* 2013;13:8-17.
3. Berger Z, Mancilla C. ¿Es la pancreatitis crónica una enfermedad rara en Chile? ¿Subdiagnóstico, baja prevalencia o ambos? *Rev Med Chile* 2016;144:1544-1552.
4. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio J, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment). *Pancreatology* 2013;13:18-28.
5. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002;55:507-511.
6. Dumonceau J, Delhay M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2012;44:784-800.
7. Díaz A, Urzúa A, Yunge P, Berger Z. Tratamiento endoscópico en la pancreatitis crónica. Seguimiento a largo plazo. *Rev Med Chile* 2015;143:1121-1128.
8. Ammann R, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;116:1132-1140.
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;328:1433-1437.
10. Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic Pancreatitis. *Lancet* 2020;396:499-512.
11. Hart P, Conwell D. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol* 2020;115:49-55.

PANCREATITIS AUTOINMUNE

Dras. Daniela Jara L. y Carla Mancilla A.

Introducción

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una entidad fibroinflamatoria muy particular. Comparte elementos de enfermedad aguda y crónica pudiendo manifestarse como pancreatitis aguda con un elevado porcentaje de curación morfológica y funcional, mientras que en otros pacientes tiende a recurrir, evolucionando con atrofia e insuficiencia exoendocrina. La histología por su parte muestra un infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfoplasmocitario y es llamativa su dramática respuesta al tratamiento esteroideal. Por otro lado, puede tener una presentación pseudotumoral que impone un gran desafío en el diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas.

Henry Sarles reportó el primer caso en 1961 en un paciente con pancreatitis aguda y aumento de las inmunoglobulinas, apareciendo luego casos asociados a otras inmunopatías y, finalmente, definiéndose el concepto de PAI en 1995 por Kenji Yoshida al demostrarse respuesta al tratamiento corticoideal. Desde entonces las principales experiencias provienen del mundo oriental. En Japón se estima una incidencia y prevalencia de 1 y 10/100.000 habitantes respectivamente. En Chile es una entidad infrecuente, crecientemente reconocida en los últimos años. El grupo del Hospital Clínico de la Universidad de Chile publicó su experiencia en 74 pacientes reunidos en un período de 20 años. De estos, 44 pacientes fueron clasificados como PAI tipo 1, 10 como PAI tipo 2 y 20 como no clasificables. En el total de este grupo, 7 pacientes (6 antes del año 2010) fueron sometidos a pancreatectomía parcial por sospecha de neoplasia.

Etiopatogenia y fisiopatología

La patogenia es poco comprendida, con una mezcla variable entre un potente fenómeno inflamatorio con elementos de fibrosis, que comprometen el acino pancreático, el sistema ductal y la microvasculatura. Se ha descrito la susceptibilidad genética para los haplotipos HLA DRB1 0405 y HLA DQB1 0401 en japoneses. No está claro cuál es el antígeno que desencadena la respuesta inmune humoral y celular, pero se encuentran en estos pacientes anticuerpos antinucleares, antilactoferrina, antianhidrasa carbónica II, antiinhibidor del secretor de tripsina, antitripsinógeno, antiamilasa. La similitud entre la proteína de unión del plasminógeno del *Helicobacter pylori* (HP) con una enzima acinar pancreática ha hecho pensar que la infección por HP podría gatillar la enfermedad. También la exposición laboral a solventes y aceites industriales se ha mencionado como factor de riesgo. La activación de linfocitos B hacia plasmocitos productores de inmunoglobulina G subclase 4 explica el aumento de este marcador serológico que parece no tener un rol patogénico principal, por su incapacidad de activar el complemento. La formación de complejos inmunes

genera activación macrofágica y puede manifestarse con hipocomplementemia. La activación T helper 2 da cuenta del aumento de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13 que explican la eosinofilia y aumento de Ig E. La activación de linfocitos T reguladores con producción de IL-10 y factor de crecimiento transformante β se asocia a activación fibroblástica (fibrosis).

Clasificación

Desde el punto de vista histológico existen dos tipos de PAI. Ambos grupos presentan también diferencias clínicas. El conjunto de los hallazgos clínicos, de laboratorio e imágenes e histológicos cuando están disponibles, permite catalogar a la mayoría de los pacientes como tipo 1 o 2, persistiendo un grupo que no es posible caracterizar (NOS: Not Otherwise Specified).

PAI Tipo 1

Pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica (PELP). Se considera parte de la enfermedad por IgG4. Los principales hallazgos histológicos se enumeran a continuación y se repiten en otros órganos comprometidos:

- Infiltrado linfoplasmocitario periductal.
- Fibrosis en remolino (“storiform”).
- Flebitis obliterativa.
- Células IgG4+ (> 10/campo).

PAI Tipo 2

Pancreatitis idiopática ductocéntrica (PIDC). El hallazgo histológico predominante es la lesión epitelial granulocítica (GEL) con obliteración ductal consecutiva. Se observa también un intenso infiltrado linfoplasmocitario de predominio periductal. La fibrosis es menos marcada y hay escasa o nula infiltración por plasmocitos IgG4.

Manifestaciones clínicas

PAI tipo 1 suele presentarse en mayores de 60 años, con predominancia en el género masculino 3:1. Forma parte de la enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4). El compromiso de otros órganos puede ser sincrónico o metacrónico. Se manifiesta como ictericia indolora en un 60%-75% de los casos; menos frecuentemente puede haber dolor abdominal o pancreatitis aguda leve a moderada. Puede evolucionar a insuficiencia exocrina o endocrina con diabetes pancreática. El compromiso extra-pancreático más frecuente es el de vía biliar.

PAI tipo 2 se presenta en personas menores (edad media de 40 años), sin género predominante y en forma de pancreatitis aguda en la mitad de los casos. Cerca de un 15%-25% presenta enfermedad inflamatoria intestinal concomitante, principalmente colitis ulcerosa (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas subtipos PAI

	Tipo 1: "Autoinmune"	Tipo 2: "Idiopática ducto-céntrica"
Género	75% Hombres	Sin diferencia
Edad	5ª-7ª década	Jóvenes, < 30-40 años
Distribución	Asia	Europa-América
Síntoma dominante	Ictericia	Dolor
IgG4	Elevada en 60%-70%	Normal
Enfermedades asociadas	Relacionadas a IgG4: Compromiso vía biliar (60%) Glándulas salivales, lagrimales (E. Mikulicz) (15%) Retroperitoneo (E. Ormond) (10%) Renal (nefritis intersticial, masa) (8%) Pseudotumores orbitarios (tumor de Küttner) Neumonitis intersticial Linfonodos Tiroides (tiroiditis de Riedel) Próstata, testículo Aortitis, pericarditis	Enfermedad inflamatoria intestinal (CU)
Respuesta a esteroides	Rápida, completa	Rápida, completa
Recaída	20%-60%	< 10%

Diagnóstico

Imagenología

La radiología es el pilar fundamental del diagnóstico. La tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM) son más sensibles en el diagnóstico.

Cambios parenquimatosos

La imagen clásica observada en 30%-50% de los pacientes, es el aumento de volumen difuso del páncreas con pérdida del contorno lobular ("en salchicha"), dada por infiltración linfoplasmocitaria e inflamación. En TC se aprecia aumento de volumen hipodenso con realce en fase venosa. En RM se aprecia hipointensidad en T1, leve hiperintensidad en T2 y refuerzo de contraste tardío. Un anillo de baja atenuación (cápsula o "signo del halo") es altamente específico, pero se encuentra solo en 30%-40% de los casos (Figura 1). Otros pacientes presentan compromiso focal o multifocal de la glándula. No se encuentra compromiso de la grasa peripancreática. La presencia de una masa de baja densidad, asociada a dilatación del conducto pancreático principal y atrofia distal sugiere cáncer de páncreas y no PAI.

Cambios ductales

Pueden visualizarse estenosis largas o multifocales, sin dilatación significativa en la colangiografía por resonancia magnética o en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Es también característico el edema con estenosis inflamatoria del colédoco intrapancreático (Figura 2).

La CPRE es un método invasivo, cuya realización con fines diagnósticos es restringida en la era de la RM. Permite realizar papilotomía biliar, colocación de endoprótesis en caso de obstrucción y toma de biopsia de papila con el fin de demostrar infiltración linfoplasmocitaria por IgG4. La endosonografía o ultrasonografía endoscópica (USE) otorga una muy buena exploración del páncreas, sin embargo, en la diferenciación entre masa inflamatoria benigna y maligna su rendimiento no es superior a 75%. La punción aspirativa con aguja fina guiada por USE ("FNA" Fine Needle Aspiration) aumenta la sensibilidad sobre 90%, pero el valor predictivo

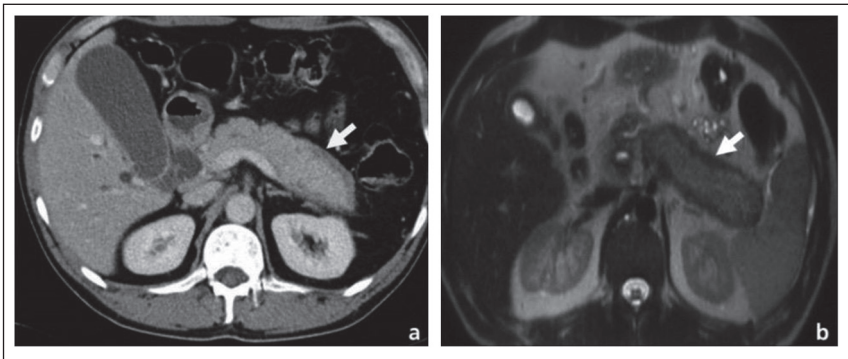


Figura 1. a: Páncreas aumentado de volumen difuso en TC, con halo periférico; **b:** Páncreas "en salchicha" en RM. Tomada del libro: "Enfermedades del páncreas: Una visión Iberoamericana", con permiso de los autores.

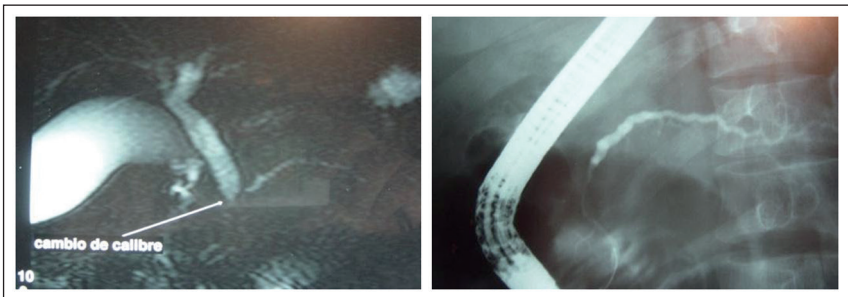


Figura 2. PAI de cabeza de páncreas: a: Colédoco dilatado con estenosis de la porción intrapancreática. **b:** Wirsung arrosariado con estrechez en la cabeza, dilatación leve en cuerpo y cola.

negativo para descartar adenocarcinoma de páncreas es de 60%-70%. El estudio citológico positivo permite el diagnóstico de cáncer, pero la ausencia de malignidad y la presencia de infiltración linfoplasmocitaria en este tipo de muestra no es suficiente para confirmar PAI y descartar cáncer. Las nuevas agujas para obtención de muestra (core) permiten adquirir verdaderas biopsias del tejido pancreático guiadas por USE ("FNB" Fine Needle Biopsy), mejorando el rendimiento diagnóstico. En la actualidad, la biopsia por USE es el método ideal en ausencia de alza de IgG4 y/o de compromiso de otros órganos, es decir, prácticamente en todos los casos de PAI tipo 2 sin colitis ulcerosa. Otra opción para obtener muestra es por biopsia percutánea guiada bajo US o TC, sin embargo, el riesgo de diseminación peritoneal de un tumor potencialmente resecable y la dificultad en caso de lesiones muy pequeñas, la hacen menos recomendable.

Laboratorio y niveles de IgG4

Es posible encontrar alteración de las pruebas hepáticas, aumento de enzimas pancreáticas, eosinofilia y elevación de IgE. Algunos pacientes presentan anticuerpos antinucleares positivos o factor reumatoide. Cerca de 2/3 de pacientes con PAI tipo 1 presentan niveles elevados de IgG4. Un alza significativa, sobre 135 mg/dl de IgG4, apoya el diagnóstico de PAI, pero no lo comprueba al existir niveles elevados de IgG4 en otras enfermedades. Su sensibilidad y especificidad fluctúa entre 55%-80% y 70%-96%, respectivamente. Variaciones leves de IgG4 (1-2 veces sobre valor máximo) pueden darse en 10%-15% de casos de cáncer de páncreas, colangiocarcinoma y colangitis esclerosante primaria. A pesar de que niveles de IgG4 elevados son característicos de PAI tipo 1, sólo es útil para establecer diagnóstico junto a otros hallazgos.

Diagnóstico diferencial

El eje cardinal consiste en distinguir la PAI de presentación pseudotumoral de un cáncer de páncreas evitando una cirugía innecesaria y no retrasando una cirugía imperiosa. En condiciones muy estrictas se puede hacer un tratamiento de prueba con prednisona por dos semanas y controlar con imágenes. De no evidenciarse mejoría clara, la cirugía es inevitable (Tabla 2).

Tratamiento

El tratamiento pretende inducir y mantener la remisión de la enfermedad:

Corticoides

El protocolo más utilizado para inducir remisión corresponde a dosis de 30-40 mg de prednisona al día administradas durante 4 semanas, con posterior descenso de 5 mg semanal hasta discontinuar. Este régimen es más aplicado en Europa y EE. UU., mientras que la Sociedad Japonesa de Páncreas postula mantención de dosis de 2,5-10 mg/día por 1-3 años, o incluso indefinidamente. Ambos tipos de PAI son respondedoras

Tabla 2. Elementos clínico-radiológicos en distintas patologías pancreáticas

	Pancreatitis aguda	Pancreatitis autoinmune	Pancreatitis crónica	Cáncer de páncreas
Dolor	Intenso	Variable	Episodios decrecientes	Intenso
Ictericia	+/-	+ - + + +	+/-	+ - + + +
Baja de peso	No	No	Tardía	Sí
IgG4	Normal	Elevada	Normal	Puede aumentar
Ca 19-9	+/-	+/-	+/-	+ + +
Aumento de volumen	Difuso	Difuso/focal	Focal o disminución de volumen	Focal-masa
Parénquima	Edema con o sin necrosis	Intensidad y captación alteradas	Atrofia con o sin calcificaciones	Atrofia distal
Dilatación del conducto	No	Estrecheces sin dilatación (o leve)	Difusa e irregular	Proximal
Vecindad	Colecciones	Sin compromiso	Sin compromiso	Adenopatías

a corticoides, sin embargo, las recaídas son frecuentes en PAI tipo 1 y raras en el tipo 2 (< 10%), por lo cual terapia de mantención no suele ser necesaria en esta última.

Inmunomoduladores

Series de casos pequeñas mostraron altas tasas de remisión libre de corticoides en PAI tipo 1 usando inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina y micofenolato. Sin embargo, una serie mayor y con seguimiento más largo reveló resultados modestos.

Rituximab (RTX)

Es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 muy útil en pacientes con intolerancia a altas dosis de corticoides, dependientes de altas dosis de corticoides para mantener remisión o con fracaso a terapia inmunomoduladora (por intolerancia o por recaída intratratamiento). Puede considerarse como tratamiento de primera línea en casos de intolerancia a corticoides y en casos de alto riesgo de recaída (estenosis biliar proximal o enfermedad multiorgánica sistémica). Se utilizan los protocolos de dosificación de linfoma de células B o de artritis reumatoide.

Cirugía

La Cirugía se reserva para aquellos pacientes en que no es posible descartar neoplasia. El estudio realizado por Weber y colaboradores entre 1985-2001, evidenció que el 2%-3% de las resecciones de masas pancreáticas bajo sospecha de neoplasia correspondían a PAI.

Pronóstico

La recaída tras un período variable de remisión se observa en 20%-60% de pacientes con PAI tipo 1 (en páncreas u otro órgano no comprometido previamente). Es razonable, si hay buena tolerancia, tratar la recaída con un nuevo pulso de corticoides, a considerar si se deja luego tratamiento de mantención o no, con corticoide en dosis baja o con agente ahorrador de corticoides. En pacientes con múltiples recaídas es posible apreciar un cierto grado de atrofia del parénquima pancreático, eventualmente con mínima dilatación del conducto pancreático principal y aparición de diabetes e insuficiencia exocrina. Existen reportes que describen mayor probabilidad de cáncer pancreático y/o extrapancreático en pacientes post-PAI.

Referencias

1. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol.* 2020;55(4):462-470. doi: 10.1007/s00535-019-01658-7. Epub 2019 Dec 23.
2. Berger Z, Jiménez A, Mancilla C, Araneda G, Sedano R. Autoimmune Pancreatitis Rarely Progresses to Advanced Chronic Pancreatitis - Experiences from Chile JOP. *J Pancreas (Online)* 2018;19(5):244-250.
3. Nagpal SJS, Sharma A, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1301. doi: 10.1038/s41395-018-0146-0. Epub 2018 Jun 18.
4. Berger Z, Jiménez A. Pancreatitis Autoimmune. En Z Berger, C Mancilla (Ed), *Enfermedades del Páncreas, Una Visión Iberoamericana* 2019;98-104.
5. Hart P, Zen Y, Chari S. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;149:39-51.
6. Löhr J-M, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Brøndum J, Buttgerit F. European Guideline on IgG4-related digestive disease-UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterology Journal* 2020;0(0):1-30.
7. Takahashi M, Fujinaga Y, Notohara K, et al. Diagnostic imaging guide for autoimmune pancreatitis. *Japanese Journal of Radiology* 2020;38:591-612.
8. Schiappacasse G, Laso J, Muñoz N, Rojas M. Enfermedad por IgG4 multisistémica: A propósito de un caso. Revisión de la literatura. *Gastroenterol. latinoam* 2019;30(3):135-40.
9. Fujii-Lau L, Levy M. The Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2017;27(4):643-655.
10. Venkata S. Akshintala and Vikesh K. Singh. Management of Autoimmune Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:1937-1939.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

Dres. Enrique de Madaria y Alejandra Menéndez Á.

Introducción

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se define como la condición en la que la función pancreática es insuficiente para mantener la digestión normal, lo que se traduce en una disminución de la absorción de nutrientes. Es causada por múltiples condiciones tanto pancreáticas y extrapancreáticas, presentes en la práctica habitual de internistas, gastroenterólogos, nutricionistas, oncólogos y cirujanos digestivos. Por su baja frecuencia es a menudo subdiagnosticada. Por lo que requiere un alto índice de sospecha.

Clásicamente se ha descrito IPE en pancreatitis crónica (PC); pero otras patologías a considerar son la fibrosis quística (FQ), la pancreatitis aguda necrosante extensa, los tumores de páncreas obstructivos y las cirugías pancreáticas o gastroduodenales derivativas. También podemos observarla en diabéticos de larga data.

Las herramientas para diagnosticar una IPE dependerán del escenario particular y el tratamiento deberá ser individualizado a fin de prevenir y corregir los déficits nutricionales y disminuir la morbimortalidad de los pacientes.

Epidemiología

La IPE es un síndrome cuya prevalencia es desconocida, sin embargo, es posible observarla en patologías concretas y debe buscarse dirigidamente (Tabla 1).

Hay pocos estudios que referan datos de IPE en Latinoamérica y están asociados a estudios en PC, donde la mayor incidencia y prevalencia de PC es en Brasil y México. En Chile el grupo del Dr. Berger ha publicado algunos datos asociados a pancreatitis crónica en los que se registra una incidencia y prevalencia de PC de 0,8/100.000 y 6,1/100.000 habts/año, respectivamente. En este grupo la IPE estuvo presente en 67% de los casos. Otro estudio del mismo grupo realizado con pacientes con DM1 y con DM2 encontró que, utilizando la elastasa fecal como medición del compromiso exocrino, ésta se encontraba disminuida en un 33% de los diabéticos, y 19% de ellos tenía IPE grave con elastasa fecal < 100 mcg/g.

En FQ, un estudio chileno, observacional, publicado como resumen, mostró que la IPE es la manifestación gastrointestinal predominante en adultos con FQ, con una prevalencia de 52%, incidiendo en su estado nutricional, asociándose a mayor gravedad de compromiso pulmonar.

Etiopatogenia

La alteración principal en todos los casos de IPE es que la cantidad de enzimas pancreáticas que alcanzan el lumen y se mezclan con los nutrientes, es insuficiente para

Tabla 1. Prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina

Condición	Prevalencia de IPE estimada distintos estudios ^{6,7}	Prevalencia de IPE en Chile
Pancreatitis crónica (PC)	30% leve y 85% grave	67% ³
Fibrosis quística (FQ)	85% recién nacidos	52% ⁴
Diabetes		33% ³
• Tipo 1	26% - 44%	-
• Tipo 2	12% - 20%	-
VIH/SIDA	26% - 45%	-
Desórdenes intestinales		
• Síndrome de intestino irritable	4% - 6%	
• Enfermedad celíaca	12% - 30%	
• Enfermedad inflamatoria intestinal	19% - 30%	
• Cáncer pancreático no operable	50% - 100%	
Cirugía		
• Pancreatectomía distal	19% - 80%	
• Duodenopancreatectomía cefálica	56% - 98%	
Síndrome Schwacman-Diamond	82%	-
Síndrome Johanson-Blizzard	Alta	-

la digestión adecuada de estos. Pudiendo ser consecuencia de producción insuficiente de las enzimas por problemas del parénquima pancreático o debido a asincronía entre la secreción pancreática y la llegada de nutrientes al lumen intestinal; o debido a la inactivación de enzimas como en el síndrome de Zollinger Ellison, donde la hipersecreción ácida inactiva rápidamente la lipasa pancreática disminuyendo su acción digestiva (Tabla 2).

La producción de las enzimas pancreáticas es deficiente cuando no hay suficiente parénquima pancreático funcional, o cuando el acino no recibe estimulación desde el intestino, aunque este se encuentre normal. La primera posibilidad es consecuencia de cualquier enfermedad que lesione las células, por ejemplo, la PC y FQ. Por supuesto, resecciones quirúrgicas mayores también producen IPE, aunque la reserva de páncreas es importante. En pancreatitis aguda grave necrosante con gran pérdida de masa pancreática también podríamos observar IPE. En pancreatitis aguda grave sin necrosis podría haber períodos de IPE transitoria mientras se recupera la glándula pancreática. Hábitos como la ingesta de alcohol y el tabaco se asocian a mayores probabilidades de IPE.

En enfermedad celíaca activa, la IPE se asocia a la atrofia de la mucosa duodenal que no permite la estimulación pancreática a través de colecistokinina (CCK). Es reversible después de la introducción de la dieta sin gluten. En enfermedad de Crohn con compromiso de intestino delgado sucede algo similar.

Tabla 2. Causas y mecanismo de IPE

1. Producción deficiente de enzimas <ul style="list-style-type: none"> - Pancreatitis crónica - Fibrosis quística - Resección pancreática - Pancreatitis aguda grave - Estimulación ausente o disminuida (cirugía gástrica-pancreática, enfermedad celíaca no tratada, enfermedad de Crohn)
2. Obstrucción del conducto pancreático <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de páncreas o periampular - Estenosis grave del conducto de cualquier origen (pancreatitis aguda, crónica, autoinmune...)
3. Secreción asincrónica con la comida <ul style="list-style-type: none"> - Situaciones posquirúrgicas: Billroth II, asa en Y de Roux, duodenopancreatectomía cefálica... - Cirugía bariátrica
4. Inactivación precoz de enzimas <ul style="list-style-type: none"> - Zollinger Ellison, emisión de bicarbonato por páncreas muy baja (IPE grave, obstrucción de conducto pancreático principal por cáncer u otras etiologías...)

La obstrucción del conducto pancreático por cualquier causa impide la llegada de las enzimas al lumen duodenal, y es un factor para considerar en cáncer de páncreas, pancreatitis aguda y crónica, o aún en pancreatitis autoinmune.

La secreción asincrónica se observa en gastrectomías parciales tipo Billroth II. La cirugía bariátrica (*bypass* gástrico) es un ejemplo clásico siendo la IPE uno de los mecanismos que participan en la reducción del peso. En cáncer de páncreas, los factores que contribuyen a la malnutrición son múltiples; sin embargo, la IPE se destaca como un contribuyente principal. La incidencia de IPE después de la cirugía pancreática es muy alta. En este contexto, las modificaciones de la anatomía gastrointestinal, los cambios funcionales progresivos causados por la enfermedad pancreática subyacente, la extensión del tejido pancreático extirpado, la estimulación posprandial reducida y la asincronía entre el avance de los nutrientes en el tubo digestivo, la liberación de la CCK y la llegada tardía del jugo pancreático, son factores fundamentales en el desarrollo de mala digestión.

Manifestaciones clínicas

Una adecuada detección de la IPE y sus consecuencias nutricionales es de gran importancia. Las manifestaciones clínicas de la IPE se pueden clasificar en:

1. Síntomas producidos directamente por la IPE.
2. Síntomas o complicaciones por la malnutrición.

1. Síntomas producidos directamente por la IPE

Para que haya esteatorrea la secreción pancreática debe disminuir más de un 90%. La esteatorrea puede ser clínica (manifestaciones clínicas de la presencia de

un exceso de grasa en heces) o analítica (más certera, la medición del contenido de grasa en heces en el laboratorio). La cantidad de grasa en heces depende no solo de la función pancreática, también del contenido en grasa de la dieta. La esteatorrea clínica consiste en deposiciones voluminosas, de aspecto graso, aceitoso, frecuentemente blandas o claramente diarrea. La presencia de alimento sin digerir en el colon se asocia a flatulencia, diarrea, distensión abdominal y dolor abdominal cólico. La esteatorrea clínica tiene un valor predictivo negativo bajo (a veces hay IPE pero no se padecen síntomas claros de esteatorrea), ya que los pacientes pueden limitar la ingesta de comida rica en grasa, aliviando sus síntomas al disminuir la esteatorrea bajando la carga lipídica de la dieta. Así es fundamental saber que la ausencia de síntomas directos de maldigestión no conlleva la ausencia de IPE. La IPE se asocia a un deterioro de la calidad de vida que mejora al recibir tratamiento enzimático sustitutivo (TES).

2. Síntomas o complicaciones por la malnutrición

Los pacientes con enfermedades pancreáticas tienen con frecuencia malnutrición por la propia IPE y por las complicaciones propias de la enfermedad o circunstancia que la produce (pancreatitis, cáncer, cirugía...) como el dolor abdominal, la dificultad al vaciamiento gástrico y la caquexia, a los que se pueden sumar otras circunstancias frecuentes en estos pacientes como el alcoholismo y la menor ingesta de grasas para disminuir los síntomas.

La consecuencia nutricional más frecuente de la IPE es la disminución de peso. La esteatorrea se puede asociar a pérdida fecal de vitaminas liposolubles. El déficit de vitamina A produce clásicamente alteración en la agudeza visual nocturna y xeroftalmia. La falta de vitamina E se asocia a síntomas neurológicos y de vitamina K a alteraciones en la coagulación. Sin embargo, el déficit más frecuente es el de vitamina D que puede producir espasmos musculares, osteomalacia y osteoporosis.

La IPE se asocia a una absorción intestinal muy aumentada de oxalato de la dieta, lo que puede conllevar hiperoxaluria que a su vez puede asociarse a litiasis reno-ureterales de oxalato. Se ha propuesto que la IPE pudiera asociarse a mayor frecuencia de eventos cardiovasculares y a mayor mortalidad.

A pesar de su importancia, la IPE frecuentemente queda sin diagnosticar, de forma que el paciente presenta una pérdida crónica de nutrientes que puede tener importantes consecuencias en su salud.

Diagnóstico

En caso de atender a un paciente con una enfermedad asociada a IPE (ver *Etiopatogenia*) siempre hay que valorar si esta complicación está presente. El diagnóstico de IPE en la práctica clínica habitual no es sencillo ante la escasez de pruebas diagnósticas en muchos centros, y a la incomodidad o falta de precisión de éstas.

Un paciente padece IPE con una muy alta probabilidad si padece síntomas típicos (esteatorrea clínica) que responden a TES. La IPE se asocia a pérdida de peso, pero siempre hay que descartar otras causas (cáncer de páncreas, hipertiroidismo,

dificultad en el vaciamiento gástrico, etc.). En caso de no mejorar con el TES, habría que descartar otras enfermedades (enfermedad celíaca, hipertiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal, giardiasis, neoplasias...).

En pacientes asintomáticos, se deben medir parámetros nutricionales. La presencia de déficits nutricionales que responden a TES es compatible con el diagnóstico de IPE. En pacientes con enfermedades pancreáticas, niveles bajos de magnesio, hemoglobina, albúmina, prealbúmina y proteína fijadora de retinol o altos de hemoglobina glicosilada se asocian a IPE. Cuantos más de estos parámetros estén alterados, mayor probabilidad hay de IPE. La presencia de dos parámetros alterados se asocia a una sensibilidad y especificidad para IPE del 80% y 81% respectivamente.

En ausencia de síntomas y con parámetros nutricionales normales, si el riesgo de IPE es elevado, se puede realizar un test de función pancreática (TFP). Hay dos que se utilizan en la práctica clínica, la elastasa fecal más accesible y la determinación de grasa fecal. Son test indirectos. Los test directos se realizan en muy pocos centros, se reservan para casos complejos que no responden a TES.

La medición de grasa fecal es la forma más precisa de detectar a los pacientes que se beneficiarán de TES. Mide la presencia de esteatorrea. Desafortunadamente es complejo engoroso y se realiza en muy pocos centros. La elastasa fecal, más accesible, es una enzima que digiere el tejido conectivo de los alimentos, es muy estable, y su concentración se asocia a la función pancreática. Es sencilla, requiere una pequeña muestra, de bajo costo, y no requiere una dieta específica. Su precisión es baja, aunque el valor predictivo negativo es alto (con elastasa fecal normal en general el paciente no padece una IPE), su valor predictivo positivo es solamente de 64% para un nivel de corte menor a 100 µg. Por ello, debemos interpretar junto a síntomas, parámetros nutricionales y respuesta a tratamiento.

En resumen: administraremos tratamiento si hay síntomas compatibles con IPE o bien si hay desnutrición no explicada por otra causa; valoraremos si mejora con las enzimas, si lo hace atribuiremos estos problemas a IPE y continuaremos tratamiento. Si no hay síntomas ni signos de desnutrición o no mejora con tratamiento sería conveniente la medición de elastasa fecal en el caso de tenerlo disponible.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la IPE es controlar los síntomas y tratar o prevenir las complicaciones asociadas a malnutrición. La terapia incluye: medidas generales, con aporte adecuado de calorías y proteínas para los requerimientos del paciente, con aporte normal de lípidos. Se debe suspender uso de sustancias tóxicas, tabaco y alcohol.

La dosis inicial recomendada de TES es de 40.000 a 50.000 unidades de lipasa por comida principal y la mitad con comidas menores (*snacks*). Tras esa dosis inicial se deberá individualizar el tratamiento para cada paciente.

Debe ingerir TES en dos dosis, con el primer bocado y a mitad de la comida a fin de optimizar la mezcla a nivel gástrico. La suplementación de vitaminas especialmente es necesaria. La respuesta al tratamiento debe ser controlada periódicamente tanto clínicamente como con exámenes de laboratorio.

En caso de falla a tratamiento, con persistencia de síntomas, a pesar de adecuada adherencia a tratamiento se recomienda adicionar inhibidor de la bomba de protones, si aún no hay respuesta debe duplicarse o triplicarse la dosis enzimática, si no responde considerar otras causas de maldigestión y malabsorción como sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad celíaca, neoplasias, etc. (Figura 1).

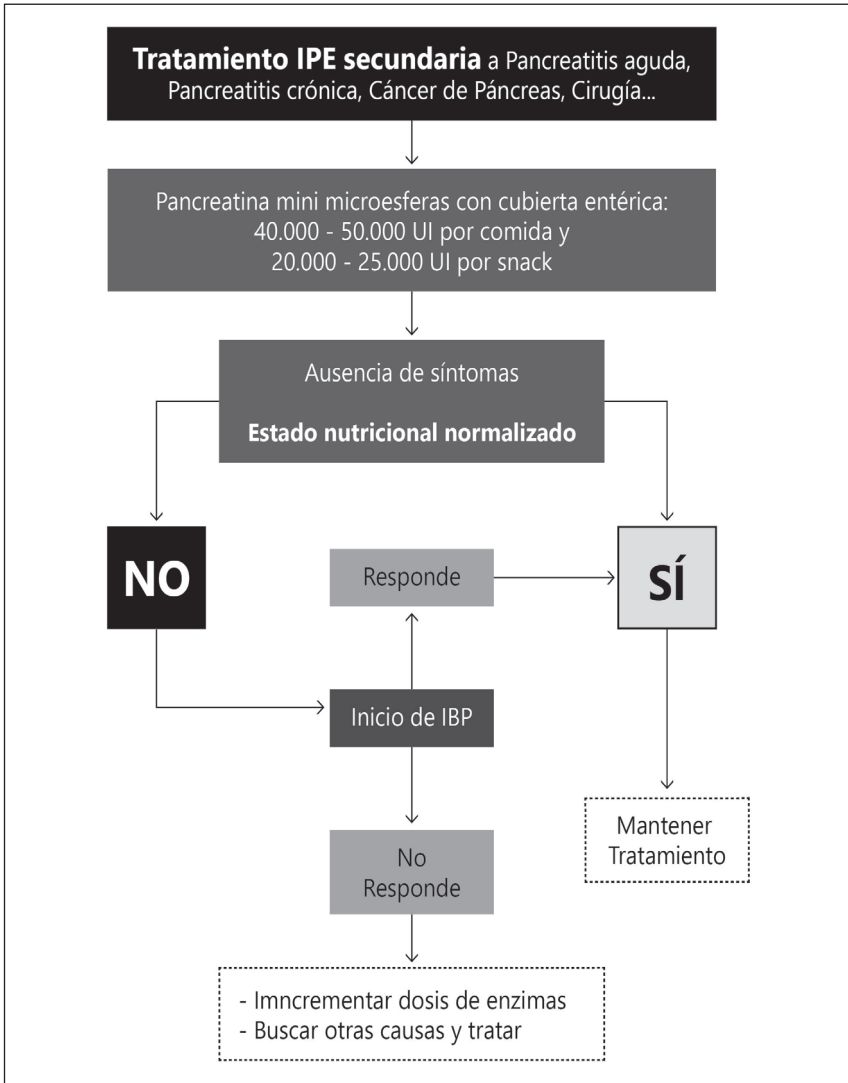


Figura 1. Tratamiento de insuficiencia pancreática exocrina (IPE). IBP: inhibidor de bomba de protones.

Referencias

1. Domínguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Current Opinion in Gastroenterology* 2019;35(5):455-459.
2. Berger Z, Mancilla C. ¿Es la pancreatitis crónica una enfermedad rara en Chile? ¿Sub-diagnóstico, baja prevalencia o ambos? *Rev Med Chile* 2016;144:1544-1552.
3. Othman MO, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int J Clin Pract.* 2018;72(2):e13066. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13066>.
4. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Pancreatology.* 2019;19(8):1009-1022.
5. Lohr JM, Domínguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017;5(2):153-199.
6. Antonini F, Crippa S, Falconi M, Macarri G, Pezzilli R. Pancreatic enzyme replacement therapy after gastric resection: An update. *Dig Liver Dis.* 2018;50(1):1-5.
7. González-Sánchez V, Amrani R, González V, et al. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: (13)C-Mixed Triglyceride Breath Test *versus* Fecal Elastase. *Pancreatology* 2017;17(4):580-585.

NEOPLASIAS QUÍSTICAS PANCREÁTICAS

Dr. Alberto Espino E.

Introducción

Las neoplasias quísticas pancreáticas (NQP) son un grupo heterogéneo de patologías; algunas pueden presentar cáncer al momento del diagnóstico o tener potencial maligno, mientras que otras son benignas. Sin embargo, incluso las NQP con potencial maligno raramente progresan a cáncer. Con el envejecimiento poblacional, la mejora en la calidad y el aumento de la frecuencia de las imágenes transversales abdominales, las NQP son un hallazgo incidental cada vez más común. El seguimiento óptimo para pacientes con NQP, se ha convertido en un desafío clínico que implica la necesidad de equilibrar la prevención del cáncer con los costos, riesgos del seguimiento y del tratamiento quirúrgico.

Epidemiología

La prevalencia de las NQP varía con el tipo de imagen utilizado y entre los diferentes estudios. Según el metaanálisis de Zerboni G. et al. (2019) en 48.860 pacientes asintomáticos sometidos a imágenes abdominales la prevalencia combinada de NQP resultó un 8%. Esta prevalencia fue mayor en estudios de mayor calidad, que examinaron individuos de mayor edad, cohortes más pequeñas y que emplearon resonancia magnética (RM) con colangiografía 24,8% frente a 2,7% con tomografía computada (TC). Las lesiones mucinosas fueron las NQP detectadas de forma incidental con mayor frecuencia, con una prevalencia combinada de 4,3%, pero solo del 0,7% para características preocupantes o estigmas de alto riesgo, lo que implica que rara vez se presentan con una posible indicación de cirugía. Además, se ha observado que la presencia de NQP aumenta con la edad, describiéndose hasta en un 37% de los mayores de 80 años, lo que sumado al envejecimiento sostenido de la población, predice que la frecuencia de esta patología irá en aumento en los próximos años.

Tipos de quistes pancreáticos

Los quistes se clasifican ampliamente en mucinosos o no mucinosos según la presencia de mucina en el líquido del quiste. Los quistes no mucinosos incluyen quiste simple, pseudoquiste, cistoadenoma seroso (SCA) y neoplasia pseudopapilar sólida (SPN). Los quistes mucinosos están revestidos con un epitelio productor de mucina e incluyen neoplasias mucinosas papilares intraductales (conocidas comúnmente por su acrónimo en inglés como IPMN) y neoplasias quísticas mucinosas (MCN). Otras lesiones de apariencia quística menos frecuentes (< 3%) incluye quiste linfoepitelial, tumor neuroendocrino pancreático con un componente quístico y adenocarcinoma pancreático con degeneración quística, entre otros. *Ver resumen de las características de las principales NQP en la Tabla 1.*

Tabla 1. Características de las principales neoplasias quísticas pancreáticas

	Cistoadenoma seroso (SCA)	Neoplasia pseudopapilar sólida (SPN)	Neoplasia quística mucinosa (MCN)	IPMN Rama secundaria	IPMN Rama principal
Frecuencia*	13%	< 1%	3%	70%	5%
Género F:M	75% F	80% F	95% F	F:M	F:M
Edad	60-70 años	20-40 años	40-50 años	60-70 años	60-70 años
Malignidad (lesiones resecaadas quirúrgicamente)	Casi inexistente	8%-20%	0%-34% (10%)	12%-47%	38%-68%
Localización	Todo el páncreas	Cuerpo-cola	Cuerpo-cola	Todo el páncreas	Cabeza-Uncinado
Imagen (TAC/RNM/EUS)	Patrón microquístico (clásico – panel de abeja): Microquistes, septos delgados, cicatriz y calcificación central Patrón macroquístico (menos frecuente): Oligoquístico, > 2 cm y ausencia de cicatriz central	Masa quística compleja Áreas hemorrágicas	Macroquistes, paredes gruesas, calcificación periférica	Dilatación de conductos secundarios	Dilatación del conducto pancreático principal (CPP)
FNA: Líquido pancreático	Solitario No conectado al CPP - Líquido claro - CEA < 5 mg/mL - Amilasa baja - Glucosa alta	Solitario No conectado al CPP - Líquido viscoso - CEA bajo - Amilasa baja	Solitario No conectado al CPP - Líquido viscoso - CEA > 192 mg/mL - Amilasa variable - Glucosa < 50 mg/dL	Solitario o multifocal Conectado al CPP - Líquido viscoso - CEA > 192 mg/mL - Amilasa variable - Glucosa < 50 mg/dL	
Citología	Muestra hipocelular compuesta por grupos de células cúbicas, de bordes mal definidos, de núcleos redondeados, cromatina fina y nucleolo inconspicuo. El citoplasma es granular o claro. Fondo proteináceo.	Muestra hiper celular compuesto por papilas con vascularización central. Las células son uniformes. El citoplasma tiene vacuolización perinuclear o glóbulos hialinos eosinofílicos. Núcleos ovalados con surcos longitudinales y patrón cromatínico fino.	Muestras hipo a medianamente celular con grupos pequeños de células columnares de citoplasma cianófilo claro con características mucosecretoras. Los núcleos son redondeados y uniformes. Fondo con haces de mucina grueso.	Bajo grado: Células epiteliales leve irregularidad, baja relación núcleo citoplasma y núcleos pequeños a medianos. Fondo mucinoso. Alto grado: Células con alta relación núcleo/citoplasma, patrón cromatínico alterado (hipo/hipercromasia) y núcleos grandes. Fondo mucinoso con necrosis	

*Frecuencia basada en una serie prospectiva, imagen de la "vida real" del diagnóstico. Pezzilli, R, et al. Epidemiology, clinical features and diagnostic work-up of cystic neoplasms of the pancreas: Interim analysis of the prospective PANCY survey. Dig Liver Dis. 2020;52(5):547-554.

Lesiones no mucinosas

Los quistes simples (también conocidos como quistes epiteliales verdaderos) rara vez se encuentran en adultos, son uniloculares, revestidos por una sola capa epitelial, no se comunican con el sistema ductal pancreático y no tienen potencial maligno.

Los pseudoquistes se desarrollan con mayor frecuencia después de una pancreatitis (aguda o crónica) y son colecciones encapsuladas revestidas por tejido de granulación fibroso (en lugar de epitelio verdadero) y no tienen potencial maligno.

Cistoadenoma seroso (SCA)

Los SCA no contienen mucina, mayoritariamente se presentan asintomáticos en mujeres mayores de 60 años. Los SCA se componen de células epiteliales cuboidales ricas en glicógeno. Se caracteriza clásicamente por una apariencia de “panal abeja” en las imágenes con múltiples quistes pequeños alrededor de una cicatriz estrellada central con calcificación (30% de los casos), no hay comunicación con el conducto pancreático principal, el que puede estar desplazado por ocupación o, raramente, comprimido causando obstrucción. Pueden asociarse a la enfermedad de Von Hippel-Lindau, estando presente en el 90% de pacientes portadores de esta enfermedad. Tienen un riesgo casi inexistente de malignidad.

Neoplasia pseudopapilar sólida (SPN)

Las SPN, también conocido como tumor de Frantz, son tumores grandes, sólidos y quísticos mixtos, que no producen mucina. Se presentan predominantemente en mujeres más jóvenes (20-30 años). Su potencial maligno no ha sido completamente caracterizado, pero series de casos han reportado malignidad en hasta 15% de las lesiones resecaadas. Es posible invasión local o metástasis, por lo que está indicada la resección quirúrgica.

Lesiones mucinosas

Se caracterizan por presentar un contenido mucinoso, con CEA elevado y mayor potencial de malignización. Las MCN y las IPMN se diferencian por la presencia de una conexión con el sistema ductal pancreático; las MCN no se comunican con el sistema de conductos, mientras que las IPMN se originan en los conductos.

Neoplasia quística mucinosa (MCN)

Las MCN ocurren casi exclusivamente en mujeres de mediana edad (40-50 años). Su presentación clínica es habitualmente asintomática, pero también puede manifestarse como masa palpable abdominal, dolor abdominal, o en algunos casos anorexia. Radiológicamente, se presentan como un tumor único de quistes uniloculares o multiloculares (quistes dentro de quistes) formados por macroquistes (mayores a 2 cm). Tienen calcificaciones periféricas, en patrón lineal como cáscara de huevo y paredes gruesas. No tiene conexión con conducto pancreático, que puede estar desplazado. Tienen un estroma característico de tipo ovárico y se localizan en el cuerpo y cola del

páncreas. Las MCN resecaados albergan malignidad desde 0% a 34% de los casos. En lesiones menores de 40 mm frente ausencia de síntomas o sin signos preocupantes el riesgo de malignidad es bajo 0,03%.

Neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN)

Las IPMN son el tipo de NQP más frecuente. Se presentan en mayores de 60 años, discretamente más frecuente en hombres. La gran mayoría son asintomáticos. Localizado principalmente en cabeza y proceso uncinado del páncreas, aunque puede ser multifocal, y se caracteriza por tener comunicación con el conducto pancreático. Es considerada una lesión premaligna. Macroscópicamente se clasifican de acuerdo con el compromiso ductal, pudiendo ser IPMN de rama principal (IPMN-RP) (causan dilatación del conducto pancreático principal sin otras causas identificadas), de rama secundaria (IPMN-RS) (se comunica con el conducto pancreático), o de tipo mixto (con características de ambos).

Las IPMN-RP presentan dilatación difusa del conducto pancreático principal (> 10 mm), con formaciones quísticas primariamente en la cabeza pancreática, siendo este elemento esencial para el diagnóstico. Cambios ductales pueden imitar el patrón de pancreatitis crónica, pero se distinguen por presentar una zona abrupta de transición a zonas no afectadas por la lesión. Las IPMN-RS presentan típicamente dilataciones focales y multiquísticas de uno o más conductos pancreáticos menores con un conducto principal de morfología normal. En un tercio de los casos pueden ser multifocales. Es esencial distinguir la comunicación con el sistema ductal pancreático, para diferenciarlos de otras lesiones quísticas. El IPMN de tipo mixto es una lesión que se caracteriza por originarse en conductos laterales y extenderse e involucrar el conducto principal. Según resultados de series quirúrgicas, las IPMN-RP tienen un riesgo sustancial de malignidad, que oscila entre el 38% y el 68%, mientras que las IPMN-RS tienen un riesgo menor, entre el 12% y el 47%. Sin embargo, en la mayoría de los casos en la práctica clínica, las IPMN sin signos preocupantes al diagnóstico desarrollan malignidad durante seguimiento en un 0,02% al año, 3% a los 5 años y 8% a los 10 años.

Clínica

Aunque más del 70% de los pacientes son asintomáticos, los quistes pancreáticos pueden presentar dolor abdominal o de espalda, pérdida de peso inexplicable, ictericia, esteatorrea, masa palpable, diabetes de nueva aparición o empeoramiento. Sin embargo, es difícil correlacionar con precisión esos síntomas a la presencia de una NQP, con excepción de ictericia obstructiva y pancreatitis aguda. Por estas razones, en las guías actuales que abordan síntomas, el único criterio “absoluto” para cirugía es una ictericia obstructiva relacionada con lesiones, una condición que es altamente sugestiva de malignidad, pero también podría ser observado en lesiones benignas (por ejemplo: un gran cistoadenoma seroso ubicado en la cabeza pancreática). La pancreatitis relacionada con NQP también se considera como un potencial indicador de malignidad y, por lo tanto, una “característica preocupante” y una “indicación relativa” para cirugía (especialmente en IPMN y episodios recurrentes).

Tabla 2. Características de alto riesgo de malignidad y características preocupantes (“Worrisome features”) en neoplasias quísticas pancreáticas

Características de alto riesgo de malignidad	Características preocupantes (“Worrisome features”)
Ictericia obstructiva	Pancreatitis atribuible a NQP
Nódulo mural captante mayor o igual a 5 mm o componente sólido dentro del quiste o parénquima pancreático	DM2 de reciente comienzo
Conducto pancreático principal (CPP) mayor a 10 mm	Ca 19-9 sérico > 37,7 U/ml
Citología sospechosa o positiva maligna en EUS-FNA	NQP mayor o igual a 3 cm
	Crecimiento mayor a 2,5 mm/año
	Nódulo mural captante menor a 5 mm
	Engrosamiento de la pared del quiste
	Conducto pancreático principal entre 5 y 9 mm
	Cambio abrupto del calibre del CPP con atrofia distal del páncreas
	Presencia de adenopatías locales

Características de alto riesgo y preocupantes

Las características de alto riesgo y preocupantes (“worrisome features”) (Tabla 2) son términos que se usan para describir los hallazgos clínicos y de imagen que se han asociado con un mayor riesgo de malignidad. La presencia de una o más característica clínica de alto riesgo requiere la derivación a un grupo multidisciplinario para evaluar tratamiento quirúrgico. La presencia de una o más característica preocupante requiere un mayor estudio idealmente con endosonografía y punción (EUS-FNA).

Diagnóstico

Radiología

Si se identifica incidentalmente una NQP, se debe obtener un estudio de imagen abdominal transversal de alta calidad para identificar el tipo de quiste y cualquier característica de alto riesgo o preocupante. La RM con contraste del páncreas con colangiopancreatografía es la modalidad de imagen de elección para la evaluación inicial según el Colegio Americano de Radiología (ACR 2017). Permite definir con mayor precisión la morfología interna del quiste y la eventual comunicación de la lesión con el conducto pancreático principal o con ramas periféricas, además permite un seguimiento más exacto del tamaño de la lesión y no utiliza radiación ionizante. Alternativamente, se puede utilizar una TC con protocolo de páncreas o si está indicada una endosonografía (EUS).

Endosonografía (EUS)

En ocasiones, las características de las imágenes pueden no ser suficientes para identificar el tipo de quiste, o los quistes pueden tener características de riesgo límite. La EUS puede obtener imágenes de alta calidad del páncreas, distinguir el tipo de quiste y signos de malignidad. La punción (FNA) del líquido del quiste permite acceder a citología y el análisis de biomarcadores (como concentración de amilasa, nivel de glucosa, niveles de antígeno carcinoembrionario [CEA] o marcadores moleculares) que puede proporcionar información de diagnóstico adicional. La EUS especialmente con FNA implica bajos riesgos asociados (< 2%: pancreatitis, hemorragia, infección), pero potencialmente graves, por lo que se debe realizar solo en casos justificados. Se recomienda realizar EUS en NQP mayores a 15 mm de morfología indeterminada, luego de evaluación con imágenes de RM o TC de alta calidad, donde los resultados pueden cambiar el manejo en pacientes aptos para cirugía. También se recomienda en NQP independiente de su tamaño, para confirmar o descartar hallazgos radiológicos de características preocupantes. Se recomienda realizar punción (EUS-FNA) en NQP indeterminadas en EUS mayores a 15 mm y en NQP con características preocupantes de malignidad. No se recomienda realizar EUS en pacientes con indicación clara de resección, en pacientes con lesiones quísticas benignas o no aptos para cirugía.

Estudio de líquido pancreático

El líquido suele ser paucicelular (escaso en células), lo que limita la sensibilidad de la citología, sin embargo, la identificación de células que contienen mucina sugiere un diagnóstico de IPMN o MCN y la presencia de células que contienen glucógeno sugiere un SCA. Pueden identificarse tumores neuroendocrinos o, en raras ocasiones, neoplasias malignas manifiestas. Se recomienda analizar la filancia del líquido quístico (> 1 cm, > 1 segundo), nivel de CEA (> 192 ng/mL) y glucosa (< 50 mg/dL) para diferenciar NQP mucinosa de no mucinosa, pero estos no pueden ser usados para diferenciar displasia de alto grado o cáncer. El análisis de amilasa < 250 U/l puede ser útil para tratar de excluir la presencia de pseudoquiste. Valores > 1.000 U/l son altamente sugerentes de pseudoquiste.

Los estudios moleculares que identifican variaciones en KRAS (OMIM 190070), GNAS (OMIM 139320) y otros genes, aunque adquieren un papel cada vez más importante en el diagnóstico y pronóstico de varios quistes, permanecen limitados a centros especializados.

Biomarcadores

No se recomienda la medición rutinaria de CEA o amilasa en sangre para el diagnóstico o seguimiento de NQP por su bajo rendimiento. CA 19-9 puede ser de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de IPMN con características preocupantes, pero su utilidad es limitada.

Manejo

Definir en forma precisa el tipo de lesión quística y su potencial de malignización es fundamental al momento del diagnóstico, debido a que esto determina su enfren-

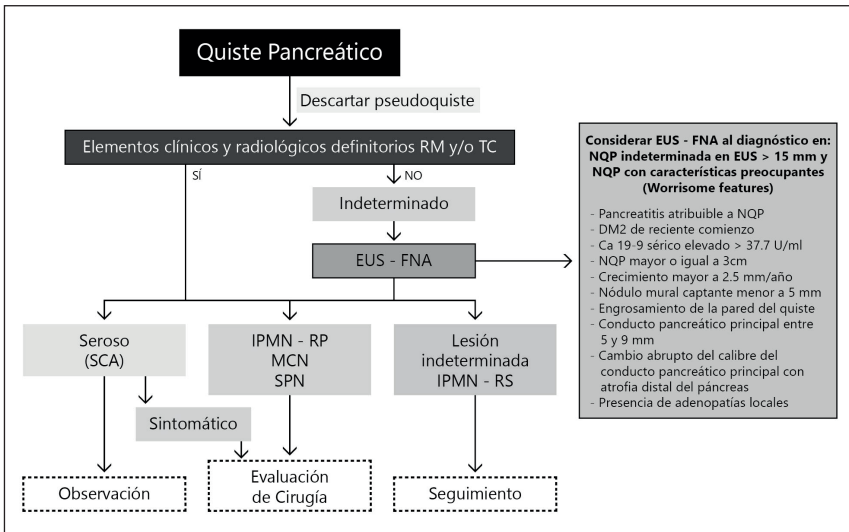
tamiento clínico, diagnóstico y terapéutico; el que puede diferir ampliamente según las características de la lesión entre manejo conservador sin mayor seguimiento, un control de imágenes seriado o la resección quirúrgica. Existen tres principios para el manejo de NQP, primero descartar la presencia de un pseudoquiste; segundo diferenciar si se trata de una lesión mucinosa *versus* no-mucinosa y tercero usar un algoritmo de manejo multidisciplinario aplicado de una forma individualizada adaptado a la realidad local (Figura 1. Algoritmo del Consenso Chileno de Diagnóstico y Manejo de Neoplasias Quísticas Pancreáticas. Club de Páncreas Chile-SCHGE).

Los quistes simples y pseudoquistes asintomáticos no requieren seguimiento.

Los quistes sintomáticos, los quistes con características de alto riesgo y aquellos con alto riesgo conocido de malignidad, incluidos los IPMN-RP, las MCN y los SPN, deben derivarse para evaluación de tratamiento quirúrgico. Los quistes sin características de alto riesgo son candidatos para seguimiento. En general, las guías de las distintas sociedades internacionales coinciden en que los pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico debido a edad avanzada y/o a sus comorbilidades no deberían mantenerse en seguimiento.

Controversias del manejo y usos de guías

Las recomendaciones de numerosas guías ampliamente utilizadas (AGA 2015, Fukuoka 2012, Europea 2013) son una adecuada orientación en el manejo, pero están lejos de ser precisas en discriminar benignidad de malignidad en NQP. Al



Figuras 1. Algoritmo del Consenso Chileno de Diagnóstico y Manejo de Neoplasias Quísticas Pancreáticas. Club de Páncreas Chile-SCHGE. SCA: Cistoadenoma seroso; IPMN-RP: Rama principal; IPMN-RS: Rama secundaria; MCN: Neoplasia quística mucinosa; SPN: Neoplasia pseudopapilar sólida.

validar el uso de estas guías en pacientes operados solo en la mitad de los casos aproximadamente se justificaría el tratamiento quirúrgico, por otra parte, hasta en un 12% de los casos se habrían perdido pacientes con displasia de alto grado o cáncer (AGA 2015). Por lo tanto, considerando los riesgos de morbilidad y mortalidad asociada a cirugía, esta debería ser realizada por cirujanos con alta experiencia después de haber sido analizado el caso en forma individualizada por un equipo multidisciplinario en páncreas.

Seguimiento

Se recomienda que pacientes con lesiones quísticas indeterminadas y mucinosas (especialmente IPMN-RS), que sean candidatos a tratamiento quirúrgico, pero sin características de alto riesgo se sometan a seguimiento. También se recomienda que los pacientes que se someten a resección quirúrgica con evidencia de cáncer o displasia en un quiste se sometan a seguimiento.

En el seguimiento de los IPMN-RS existen dos criterios orientadores prácticos a considerar, el tamaño al diagnóstico (> 15 mm) y la velocidad de crecimiento anual ($> 2,5$ mm/año). En un estudio a largo plazo de IPMN-RS el riesgo general de malignidad a 10 años resultó un 8%, lo que apoya el seguimiento continuo después de 5 años. Las lesiones < 15 mm luego de 5 años desarrollaron malignidad en el 0,9% de los casos, en cambio las lesiones > 15 mm luego de 5 años desarrollaron malignidad en un 7,5% ($p = 0,01$). Los quistes que permanecen < 15 mm durante más de 5 años pueden considerarse de bajo riesgo de progresión a malignidad. Otro estudio de seguimiento de un total de 1.036 IPMN-RS sin signos de riesgo o preocupantes al diagnóstico, 4,2% desarrolló signos de riesgo o preocupantes y 1% desarrolló cáncer después de una mediana de 5,2 años. El principal predictor de desarrollar malignidad resultó en una velocidad de crecimiento $> 2,5$ mm/año.

La imagen preferida para el seguimiento de NQP considerando además su costo y acceso es la Colangio-RM. El rendimiento de la Colangio-RM es comparable al de la RM de páncreas con contraste por lo que se considera suficiente para el seguimiento. Se podría alternar con EUS y reservar la EUS-FNA para pacientes que desarrollen características preocupantes durante su seguimiento. Los intervalos de seguimiento se basan en el tamaño del quiste más grande y sus características; y van desde imágenes cada 3-6 meses hasta cada 2 años (Figura 2). Algoritmo de Seguimiento del Consenso Chileno de Diagnóstico y Manejo de Neoplasias Quísticas Pancreáticas. Club de Páncreas Chile-SCHGE. El desarrollo de síntomas, el rápido crecimiento del tamaño del quiste o cualquier característica preocupante o de alto riesgo mencionada anteriormente debe impulsar la derivación a un equipo multidisciplinario en páncreas. Si bien existe consenso en que el seguimiento no debe continuar para los pacientes que ya no son candidatos a cirugía, existe una falta de acuerdo sobre si el seguimiento debe continuar indefinidamente para los quistes que demuestran estabilidad durante varios años. El consenso chileno actualmente recomienda seguimiento prolongado > 5 años y evaluar utilidad de continuar en mayores de 75 años.

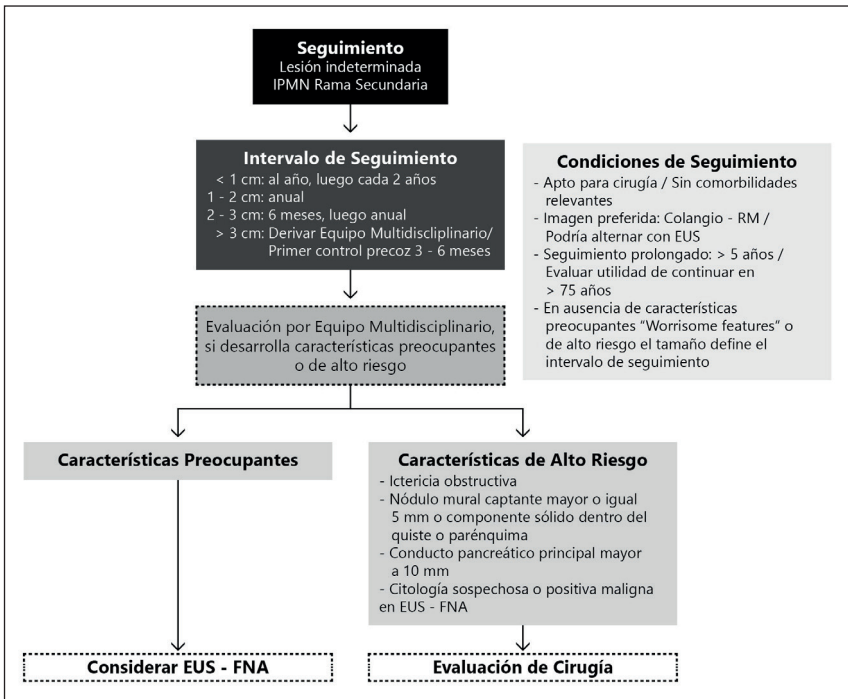


Figura 2. Algoritmo de Seguimiento del Consenso Chileno de Diagnóstico y Manejo de Neoplasias Quísticas Pancreáticas. Club de Páncreas Chile-SChGE.

Conclusiones

La detección y seguimiento de lesiones mucinosas (IPMN y MCN) permiten la detección temprana de lesiones de alto riesgo y resección quirúrgica potencialmente curativa. Sin embargo, diferenciar las lesiones premalignas y malignas de las no malignas es todo un desafío. No existe una guía única o definitiva para el manejo de estas lesiones, en gran parte debido a la falta de evidencia de alta calidad en la que basar las recomendaciones. Estudios prospectivos en curso podrán modificar estas recomendaciones y futuras directrices.

Referencias

1. Ayoub F, Davis AM, Chapman CG. Pancreatic Cysts-An Overview and Summary of Society Guidelines, 2021. JAMA. 2021;325(4):391-392.
2. Pezzilli R, Buscarini E, Pollini T, et al. Epidemiology, clinical features and diagnostic

- work-up of cystic neoplasms of the pancreas: Interim analysis of the prospective PANCY survey. *Dig Liver Dis.* 2020;52(5):547-554.
3. van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, van Hooft JE, Besselink MG. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(11):676-689.
 4. Zerboni G, Signoretti M, Crippa S, Falconi M, Arcidiacono PG, Capurso G. Systematic review and meta-analysis: Prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Pancreatology.* 2019;19(1):2-9.
 5. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, et al. Management of incidental pancreatic cysts: a white paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(7):911-923.
 6. Nilsson LN, Keane MG, Shamali A, et al. Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature. *Pancreatology.* 2016;16(6):1028-1036.
 7. Choi SH, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS. Progression of Unresected Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas to Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(10):1509-1520.
 8. Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, et al. Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients with Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1284-1294.
 9. Farrell JJ. Does Pancreatic Cyst Stability Justify Stopping Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Surveillance? *Gastroenterology.* 2020;158(1):44-46.
 10. Marchegiani G, Andrianello S, Pollini T, Caravati A, Biancotto M, Secchettin E, Bonamini D, Malleo G, Bassi C, Salvia R. "Trivial" Cysts Redefine the Risk of Cancer in Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Potential Target for Follow-Up Discontinuation? *Am J Gastroenterol.* 2019;114(10):1678-1684.
 11. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology.* 2017;17(5):738-753.
 12. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):464-479.
 13. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018;67(5):789-804.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS

Dres. Waldo Martínez M. y Óscar Mazza

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un conjunto de neoplasias heterogéneas relativamente infrecuentes, originadas en las células del sistema neuroendocrino, que comparten ciertas características histológicas e inmunohistoquímicas, además de la capacidad de secretar diversas hormonas, péptidos y aminas bioactivas. Surgen en varias localizaciones del organismo, pero muchas de las localizaciones primarias más comunes afectan al tracto gastrointestinal (GI) y al páncreas, de ahí el término TNE-gastroenteropancreáticos (GEP). La mayoría puede cursar con pronósticos favorables aún en presentaciones con estadios avanzados de enfermedad, mientras la minoría pueden ser del tipo pobremente diferenciados, con patrones de rápido crecimiento con un relativo pobre pronóstico debido a la agresividad de los mismos, llamados carcinomas neuroendocrinos (CNE).

Epidemiología

Antes se consideraban infrecuentes, un estudio epidemiológico en USA informó de un aumento de 6,4 veces en la incidencia de TNE entre 1973 y 2012. Otro estudio en Reino Unido también informó un aumento de la incidencia, la cual estandarizada por edad es de 8,6 por 100.000 (4,6 por 100.000 para los GEP-TNE). Es probable que al menos una parte de este aumento de la incidencia se deba a un mayor conocimiento del tipo de tumor y a una mejor detección mediante técnicas modernas de imagen y endoscópicas, pero también puede haber contribuido un aumento real. Los TNE corresponden al 0,49% de todos los tumores malignos del organismo y el 67% se origina en el sistema GI. Hasta en un 30% se asocia a otro tipo de tumor (gastrointestinal, pulmonar, mama, etc.) y con frecuencia son multicéntricos. La sobrevida global a 5 años es de 70%-80%, aun cuando 30%-50% de los casos tiene enfermedad diseminada al momento del diagnóstico.

Terminología y clasificación

En los TNE, los criterios morfológicos clásicos de neoplasia tienen una aplicación limitada, en especial para los bien diferenciados, en los cuales estos criterios, a diferencia de lo que sucede con otro tipo de neoplasias, no pueden predecir por sí solos su comportamiento biológico. Por este motivo la clasificación de la OMS 2019 (Tabla 1), 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.

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias neuroendocrinas según a su diferenciación patológica y grado según Ki-67 (OMS 2019)

Terminología	Diferenciación	Grado	Tasa mitótica (mitosis/2mm ²)	Índice Ki-67
TNE* Grado 1	Bien diferenciado	Bajo	< 2	< 3%
TNE* Grado 2		Intermedio	2-20	3-20%
TNE* Grado 3		Alto	> 20	> 20%
CNE+ de célula pequeña	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20%
CNE+ de célula grande			> 20	> 20%
MINEN# (mixta)	Bien o pobremente diferenciado	Variable	Variable	Variable

*TNE, tumor neuroendocrino; +CNE, carcinoma neuroendocrino; # MINEN: tumor mixto neuroendocrino y no-neuroendocrino.

- b) El grado tumoral, que a su vez está determinado por el índice mitótico (IM), que cuantifica el número de mitosis en el tumor (número de figuras mitóticas en 10 campos de alto poder) y el índice Ki-67 (porcentaje de células que expresan la proteína Ki-67, marcador de proliferación celular). Estos dos últimos indicadores tienen un valor pronóstico independiente del estadio tumoral de la clasificación.

La nomenclatura que divide a esta entidad patológica entre “tumores” y “carcinomas” neuroendocrinos ha generado cierta confusión. Todos los TNE, tanto el Grado 1 como el Grado 3, pueden presentarse con metástasis ganglionares y a distancia, por lo que pueden presentar comportamiento maligno a pesar de la nomenclatura de tumor. Por lo general, los llamados carcinomas tienden a ser más indiferenciados, con mayor índice de duplicación y peor pronóstico oncológico. Sin embargo, la diferencia entre tumores benignos y malignos la dará finalmente la evolución biológica. O sea, la presencia de enfermedad a distancia, tanto sincrónica como metacrónica.

Una primera clasificación de los TNE consiste en separarlos en esporádicos o hereditarios. Los primeros ocurren por lo general en pacientes mayores y no están asociados a otras neoplasias. Los hereditarios ocurren en el contexto de enfermedades tales como la neoplasia endocrina múltiple (NEM) y Von-Hippel Lindau. Estos casos se asocian a tumores en otras localizaciones y deben sospecharse en pacientes jóvenes.

Una segunda clasificación divide a los TNE en funcionantes y no funcionantes. Si bien todos estos tumores pueden tener la potencialidad de secretar hormonas o péptidos y liberarlos a la circulación, no siempre lo harán en concentraciones que produzcan síntomas. Aunque en muchas oportunidades ello no implicará cambios en los pronósticos, la síntomas producidos por el tumor muchas veces lleva a diagnósticos orientados por la clínica, en vez de ser diagnósticos en su mayoría incidentales o por síntomas de masa ocupante o enfermedad metastásica en los no funcionantes. El tumor carcinoide, el insulinoma, el vipoma o el gastrinoma son ejemplos cotidianos de TNE funcionantes (Tabla 2). Es importante destacar que la sola presencia de péptidos u

Tabla 2. Principales tumores neuroendocrinos y sus respectivas hormonas producidas

Tumor	Célula	Hormona
Carcinoide	E.C.L. – E.C.	5 hidroxitriptamina
Insulinoma	β Islote pancreático	Insulina
Gastrinoma	G Islote pancreático	Gastrina
Vipoma	Células nerviosas	VIP - PHI
Somatostatinoma	δ Islote pancreático	Somatostatina
Glucagonoma	α Islote pancreático	Glucagón
Peptidoma	PP Islote pancreático	Péptido pancreático

hormonas identificadas mediante inmunohistoquímica en las células de los tumores estudiados no es diagnóstica de tumor funcionante, dado que la funcionalidad depende de la hipersecreción del péptido documentada en plasma o en orina y en el desarrollo de los síntomas clínicos correspondientes.

Presentación clínica

En la mitad de los casos de tumores no funcionantes el diagnóstico se efectúa como hallazgo incidental durante estudios por síntomas inespecíficos o por diagnóstico presuntivo de síndrome de intestino irritable u otro. En ocasiones pueden dar síntomas, habitualmente tardíos y de presentación insidiosa, secundarios a efecto de masa tumoral o a fibrosis mesentérica inducida por la secreción de sustancias bioactivas tumorales. Estas circunstancias condicionan que estos pacientes tengan en promedio un retraso 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. En los casos de TNE funcionantes, la presentación clínica será muy variable de acuerdo con el síntoma producido por la hormona circulante. El síndrome carcinoide (SC) es quizás el cuadro más conocido, aparece en 10% de los casos, de preferencia con TNE de intestino y en relación con factores precipitantes (ejercicio, ingesta de alcohol o alimentos ricos en tiramina: algunos quesos, chocolate, vino tinto). Consiste en la aparición episódica de enrojecimiento de la cara y el tronco superior, generalmente sin sudoración, de segundos a minutos de duración, asociado a diarrea acuosa, de tipo secretora y de frecuencia variable (estos dos elementos están presentes en 75% de los casos), con o sin broncoespasmo o telangiectasias faciales. El SC indica la presencia de metástasis hepáticas, compromiso retroperitoneal, ovárico o pulmonar. Obedece a la acción de factores bioactivos secretados por el tumor. Menos frecuente (45%-77% de los pacientes con SC) y más tardío es el compromiso cardíaco, que se manifiesta principalmente por insuficiencia tricuspídea y/o estenosis pulmonar. En el caso de los tumores pancreáticos, el tumor funcionante de mayor incidencia es el insulinoma. Este se presenta habitualmente como episodios de hipoglucemias con certificación de

aumento de la insulina circulante. Los síntomas de hipoglucemia van desde mareos hasta las convulsiones o pérdida de conocimiento y muchas veces son interpretados en gente joven como cuadros emocionales. Otro cuadro característico es el producido por los gastrinomas. En los estadios iniciales los síntomas más frecuentes son los producidos por la hipersecreción ácida: dolor abdominal, acidez, diarrea, náuseas y pérdida de peso. Estos síntomas en general son resistentes al tratamiento médico. La diarrea está presente en el 80% de los casos. Esta enfermedad debe sospecharse en pacientes con enfermedad péptica refractaria o con manifestaciones clínicas severas como hemorragias digestivas frecuentes o perforación. La diarrea acuosa con muchas deposiciones diarias debe orientar a la presencia de un vipoma, cuadro que se acompaña de deshidratación e hipokalemia por pérdidas de hasta 5 litros por día de agua. De ahí su nombre de “cólera pancreático”.

Diagnóstico

Bioquímico

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%. En la sospecha de gastrinoma, el nivel de gastrina en plasma debe medirse luego de un período libre de inhibidores de la bomba de protones (IBP), ya que en esos pacientes la gastrina se encuentra crónicamente elevada. En los insulinomas el diagnóstico se basa en la certificación de hipoglucemia en contexto de aumento de secreción de insulina. Otros péptidos como el VIP, la somatostatina y el glucagon no son medidos habitualmente en la práctica clínica. La medición de cromogranina A en suero (glicoproteína almacenada en gránulos secretores de las células neuroendocrinas) tiene alta sensibilidad, pero baja especificidad. Su utilidad es limitada dado que sus niveles plasmáticos no se correlacionan con el grado tumoral, sus valores de laboratorio son de difícil estandarización y rara vez se usa para decidir conductas clínicas. Los IBP también pueden elevar su concentración en sangre. No se recomienda como método de *screening* y su principal uso reside en su valor predictivo negativo o para el seguimiento de la respuesta a tratamiento en pacientes con diagnóstico ya confirmado.

Endoscopia

Los TNE-GEP se detectan con frecuencia de forma incidental durante una endoscopia digestiva alta o baja realizada por otras indicaciones (Figura 1). En el caso de los TNE gástricos, las biopsias de la mucosa antral y del cuerpo gástrico normal circundante (Protocolo de Sydney) son esenciales para determinar el tipo de TNE gástrico, siendo la mayoría de ellos TNE gástricos de tipo I asociados a gastritis atrófica autoinmune y, con frecuencia, a anemia perniciosa, siendo los TNE gástricos de tipo III los de peor pronóstico (Tabla 3). La mayoría de los TNE duodenales diagnosticados en la endoscopia no son funcionales. En caso de sospecha de gastrinoma duodenal, pueden ser útiles las biopsias de la mucosa gástrica junto con la medición del pH del aspirado gástrico. La endosonografía tiene su mayor rendimiento en el estudio de TNE de duodeno-páncreas (sensibilidades de 60% y 90%, respectivamente) y recto.

Imágenes

El estudio con Galio-68 DOTATATE PET CT y el Octreoscan cintigrafía que utiliza octreotride, análogo de somatostatina (STT), marcado con Indio-111, son los métodos de elección para el diagnóstico del tumor primario y sus metástasis, así también, como para su etapificación, la predicción y monitoreo de respuesta a tratamiento con análogos de STT y para la confirmación del diagnóstico de TNE en presencia de lesiones anatómicas sospechosas. El Galio-68 DOTATATE PET CT tiene sensibilidad y especificidad de 93% y 95%, respectivamente y aporta una

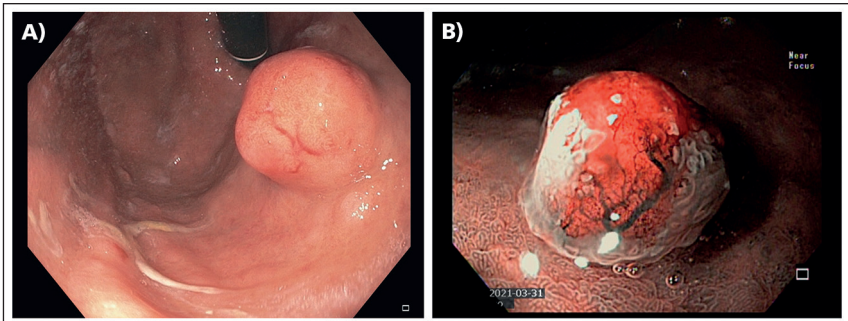


Figura 1. Características endoscópicas de un TNE gástrico tipo 1 en el cuerpo gástrico en contexto de gastritis crónica atrófica tipo A (gastritis autoinmune): **(A)** usando imagen endoscópica con luz blanca convencional y **(B)** usando NBI y aumento con Near Focus, que muestra un pólipo rojizo con vasos subepiteliales de color café negruzco dilatados con capilares en forma de sacacorchos. *Dr. Alberto Espino, Unidad de Endoscopia Hospital UC - Santiago, Chile.*

Tabla 3. Clasificación y características de TNE gástricos

Características	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Enfermedades asociadas	Gastritis crónica atrófica-A (gastritis autoinmune) y anemia perniciosa	Sd Zollinger Ellison y neoplasia endocrina múltiple (NEM)-1	Ninguna
Proporción de tumores	80%	5%	15%
Sitio	Fondo/cuerpo	Fondo/cuerpo (ocasionalmente antro)	Antro o fondo
Número de lesiones	Múltiple	Múltiple	Única
Tamaño de lesión	< 1 cm	< 1 cm	2-5 cm
Gastrina plasmática	Alta	Alta	Normal
Secreción gástrica ácida	Baja	Alta	Normal
Pronóstico	Bueno	Bueno	Malo

mejor resolución espacial, incluyendo lesiones menores de 15 mm. La sensibilidad del Octreoscan es cercana al 80% (> 90% en pacientes con SC), pero cae a menos del 35% en tumores menores de 15 mm. La sensibilidad tanto del Octreoscan como del Galio-68 DOTATATE PET CT depende directamente de la expresión de receptores de somatostatina por las células tumorales, de manera que en tumores indiferenciados y de alto grado (G3 de clasificación de OMS), que son la minoría de los TNE, y cuya expresión de receptores de STT es más baja, su sensibilidad es menor. En estos casos, el estudio se puede complementar con FDG PET CT (2-fluorine-18-fluoro-2-deoxi-D-glucosa). Para el diagnóstico del tumor primario o sus metástasis, la estrategia es multimodal, con rendimientos variables dependiendo de la ubicación, el tamaño, el grado de diseminación y la presentación clínica del tumor. La resonancia magnética (RM) y la tomografía axial computada (TAC) son útiles para el diagnóstico de metástasis hepáticas (rendimiento algo superior para RM), el compromiso peritoneal (algo superior la TAC) y el compromiso mesentérico por fibrosis y reacción desmoplástica característica (sensibilidad de alrededor del 80%). En su conjunto estos métodos, sumados a enteroclisia por TAC, cápsula endoscópica, enteroscopia de doble balón, arteriografía y otros, pueden identificar hasta 10% a 15% más de tumores primarios no identificados por el octreoscan. La cintigrafía ósea con tecnecio-99-MDP, tiene alta sensibilidad para la detección de metástasis óseas (> 90%).

Una vez establecido el diagnóstico de TNE, la mayoría de los pacientes se someten a un estudio de imagen transversal del tórax, abdomen y pelvis mediante TC y/o RM. Además, puede ser útil una gammagrafía con Indio-111-octreotide o la más sensible PET-CT con 68Ga-DOTATATE. Estas técnicas de imagen funcional son a veces más sensibles para detectar la presencia de metástasis que las imágenes transversales convencionales y, además, establecen el estado del receptor de somatostatina del tumor. Esto último es importante para determinar la utilidad de algunas terapias. Las exploraciones FDG-PET-CT también pueden ser útiles en ocasiones para la estadificación, especialmente en aquellos pacientes con NEN de grado 3.

Tratamiento del tumor primario

TNE gástricos

Los TNE gástricos (TNEG) corresponden al 8% de los TNE-GEP, son más frecuentes en mayores de 60 años y se presentan como lesiones nodulares eritematosas (Tabla 3). Los de tipo I son los más frecuentes (65% de los TNEG), de predominio en mujeres, tienden a recurrir y generalmente son polipoideos (Figura 1). Se asocian a gastritis crónica atrófica e hipergastrinemia (1%-7% de los casos con gastritis crónica atrófica desarrollan un TNEG). Son generalmente múltiples, menores de 1 cm y se ubican en fondo y/o cuerpo. La mayoría son Grado 1 (clasificación de la OMS) y su comportamiento es benigno (sobrevivida a 5 años > 95%). Los de tipo 2 (14% de los TNEG), presentan también un comportamiento benigno, aunque pueden ser Grado 1 o 2 (clasificación de la OMS) y se asocian a hipergastrinemia secundaria al síndrome de Zollinger-Ellison y a NEM tipo 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 I y II) el tratamiento consiste en la sola observación y control periódico (endoscopia anual) o bien la resección endoscópica (tumores menores de 2 cm y menos de 5 lesiones), o quirúrgica en tumores mayores de 2 cm o más de 5 lesiones, considerando la antrectomía si aparecen nuevas lesiones durante el seguimiento posterior. En tumores mayores de 2 cm, si se opta por tratamiento endoscópico, se recomienda endosonografía previa. Los tipo III (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.

TNE duodenales y de yeyuno proximal

Los TNE duodenales y de yeyuno proximal son infrecuentes (menos del 2% de los TNE-GEP) 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 NEM tipo I, NF-1 o a Sd Zollinger-Ellison. El tratamiento es quirúrgico.

TNE yeyuno distal e íleon

Los TNE de yeyuno distal e íleon, 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. El riesgo relativo es algo mayor en familiares de primer grado de un caso índice. Suelen presentarse con metástasis aún con primarios menores de 1 cm (60% locales, 16% distantes). La gran mayoría se ubica a menos de 60 cm de la válvula ileocecal. Corresponden al 45% de los TNE-GEP 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.

TNE apendiculares

Los TNE apendiculares (8% de los TNE-GEP) se presentan en general como un hallazgo durante la apendicectomía (0,3% de éstas). El tratamiento es quirúrgico: apendicectomía si es menor de 2 cm; hemicolectomía si es de mayor de 2 cm, se asocia a presencia de adenopatías locales, histología atípica, invasión de la muscular propia de la base apendicular o tiene compromiso del meso apéndice (aunque estas últimas dos indicaciones son discutibles).

TNE de colon

Los TNE de colon corresponden al 14% de los TNE-GEP y la mitad de ellos son cecales. Tienden a tener un comportamiento agresivo (sobrevida a 5 años: 76%-72% y 30% para enfermedad local, regional y distante, respectivamente) y clínicamente se presentan como complicación abdominal o masa. El tratamiento es quirúrgico en forma similar a un adenocarcinoma.

TNE rectales

El 50% de los TNE rectales es asintomático (hallazgo endoscópico: lesiones nodulares). Corresponden al 22% de los TNE-GEP 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.

TNE de páncreas

Los TNE de páncreas corresponden a 1-3% de las neoplasias de esta glándula y más del 50% son no funcionantes. Le siguen en frecuencia los insulinomas, luego los gastrinomas y otros. El diagnóstico se realiza durante la investigación de síntomas secundarios al efecto de masa local o secundarios a la secreción ectópica de sustancias biológicamente activas, presencia de metástasis o como hallazgo incidental. La mayoría son esporádicos, aunque se pueden asociar a síndromes hereditarios: VHL, NEM I, NF-1. Son más frecuentes entre los 40 y 60 años de edad y salvo los insulinomas, son bien representados en el Octreoscan o Galio-68 DO- TATATE PET CT. La endosonografía ha demostrado alta sensibilidad en especial para detección de lesiones pequeñas (3 mm) y es una alternativa de estudio si otros métodos imagenológicos no confirman el diagnóstico. En presencia de síntomas por hipersecreción hormonal está indicado el tratamiento con análogos de la STT. Si el tumor primario lo permite o existen metástasis resecables está indicada la cirugía, y si éstas no son resecables, o existe enfermedad avanzada, está aprobado para TNE de páncreas bien diferenciados, avanzados y de curso progresivo el uso de sunitinib y everolimus.

Enfermedad metastásica

Los análogos de la somatostatina son también el pilar del tratamiento en los TNE no funcionales, no resecables, localmente avanzados o metastásicos más comunes de grado bajo/intermedio. Los grandes estudios RCT CLARINET11 y PROMID12, han demostrado el retraso de la progresión del tumor con estos agentes. Lo ideal es realizar una gammagrafía con Indio-111-octreotide o un Galio-68 DOTATATE PET CT para determinar la positividad del receptor de somatostatina antes del tratamiento. La resección hepática (y/o la ablación por radiofrecuencia/embolización) para las metástasis hepáticas sincrónicas o metacrónicas en los TNE de grado bajo o intermedio puede ser útil en determinadas situaciones. Además, la base del tratamiento para la enfermedad localmente avanzada o metastásica son los análogos de la somatostatina y la elección de la quimioterapia o los inhibidores de la tirosina quinasa sunitinib o everolimus para los tumores menos comunes de grado superior, especialmente los TNE pancreáticos, que suelen ser más agresivos. Durante el tratamiento, los pacientes suelen someterse a pruebas de imagen a intervalos de entre 3 y 12 meses para controlar la progresión según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos.

En el caso de los pacientes con TNE de intestino y páncreas que presentan resultados positivos en las exploraciones Indio-111-octreotide o un Galio-68 DOTATATE PET CT, si se detecta una progresión radiológica durante el tratamiento de primera línea, la terapia con radionúclidos de receptores peptídicos es una opción de tratamiento de segunda línea eficaz y bien tolerada. Se administra en varias infusiones a lo largo de un año y consiste en un análogo de la somatostatina marcado con un componente radiactivo (177 Lutetium-DOTATATE) que se une a los receptores de la somatostatina, entregando el elemento radiactivo internamente a las células del TNE. Los TNE metastásicos poco diferenciados suelen tratarse con quimioterapia a base de platino (con intención paliativa), pero en general, a diferencia de otros cáncer la quimioterapia no es muy eficaz en los TNE más comunes de grado inferior y bien diferenciados.

Pronóstico

Hay una serie de factores que han demostrado ser pronósticos en los pacientes con TNE, además de la edad y las comorbilidades. Es imposible dar un pronóstico general para los TNE debido a su heterogeneidad. Algunos pacientes con TNE agresivos sólo sobreviven unos meses desde el momento del diagnóstico, mientras que algunos pacientes con TNE de intestino delgado metastásicos en estadio IV pueden sobrevivir dos décadas con una buena calidad de vida con el tratamiento. El lugar del tumor primario es importante, ya que los TNE gástricos tipo I y II, apendiculares y rectales tienen un pronóstico excelente en estadios similares en comparación con los TNE de intestino delgado y pancreáticos. Los TNE en el recto parecen tener el mejor pronóstico, mientras que los TNE en el páncreas tienen el mayor riesgo de mortalidad.

Referencias

1. Genus TSE, Bouvier C, Wong KF, et al. Impact of neuroendocrine morphology on cancer outcomes and stage at diagnosis: a UK nationwide cohort study 2013-2015. *Br J Cancer* 2019;121:966-72.
2. Khan MS, Pritchard DM. Neuroendocrine tumours. What gastroenterologist need to know. *Frontline Gastroenterology* 2020;0:1-7.
3. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182-188.
4. Modlin I, Oberg K, Chung D, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
5. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-35.
6. Ramaje J, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
7. Singh S, Asa SL, Dey C, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016;47:32-45.
8. Yao J, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional

- neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968-977.
9. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruszniewski P. ENETS 2011. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: An update. *Neuroendocrinology* 2012;95:71-73.
 10. Kunz P, Reidy-Lagunes D, Anthony L, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42:557-577.
 11. De Santibañes M, Cristiano A, Mazza O, et al. Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: surgical treatment. *Cir Esp* 2014;92(8):547-552.

CÁNCER DE PÁNCREAS

Dres. Bruno Nervi N. y Nicolás Jarufe C.

Introducción

El cáncer de páncreas (CP) es de alta letalidad. Su diagnóstico es difícil y frecuentemente se pesquisa en etapas avanzadas. En más del 90% de los casos la histología corresponde a un adenocarcinoma, en el 5% se trata de un tumor neuroendocrino, y mucho menos frecuentemente hay otras histologías o metástasis al páncreas. Es imprescindible la discusión multidisciplinaria de todos los casos en comités oncológicos que están integrados por gastroenterólogos, cirujanos digestivos, oncólogos médicos, radioterapeutas, radiólogos y patólogos. Siempre que se sugiera un tratamiento se requiere la confirmación histológica. Solo el 20% de los pacientes se presenta con enfermedad localizada y en estos casos el objetivo es lograr la resección completa del tumor, que requiere en algunos casos recibir antes de la cirugía, quimioterapia con o sin radioterapia (tratamiento neoadyuvante). Cuando esto se consigue, se cura alrededor del 40% de los pacientes. El 80% se presenta con enfermedad más avanzada por no ser resecable o por tener metástasis a distancia. En estos casos el objetivo del tratamiento es paliativo, centrado en mejorar la calidad de vida del paciente, que alcanza una sobrevida media aproximada de 18 o 10 meses respectivamente. Los tratamientos biológicos contra blancos moleculares y la inmunoterapia no son de beneficio en CP. A pesar de todos los avances en oncología en los últimos años, en global, menos del 10% de los pacientes con CP se curan, lo que hace muy importante la investigación traslacional y clínica en esta área.

Epidemiología

Según cifras de GLOBOCAN 2018, en Chile el CP ocupa el séptimo lugar en el *ranking* de neoplasias digestivas con más de 1.600 casos anuales y 1.500 muertes aproximadamente en el mismo período; lo que da una letalidad del 97%, la más alta considerando los 10 cánceres más frecuentes en nuestro país. La incidencia del CP oscila entre 8 a 12 por 100.000 personas al año. A nivel mundial, el CP ocupa el 8º lugar en muertes por cáncer, con una sobrevida menor al 20% a 1 año. Estas cifras, hacen dudar que el CP sea realmente una enfermedad localizada desde su inicio. Del 46% hasta el 83% de los casos presentan compromiso ganglionar al momento del diagnóstico. Los márgenes positivos sobre todo en retroperitoneo alcanzan frecuencias de 20% hasta 36%. La presencia de metástasis evidentes después de la cirugía, indican alta frecuencia de micrometástasis no detectables en el estudio preoperatorio. Respecto a la localización, el 75% se ubican en la cabeza del páncreas, 15%-20% en el cuerpo y 5%-10% en la cola.

Etiopatogenia

Las causas específicas del CP no están claramente definidas, sin embargo, existen factores de riesgo ambientales que dan cuenta hasta del 65% de esta enfermedad.

Entre ellos están la edad, con promedio de presentación de 71 años. El 90% aparece en personas mayores de 55 años. El sexo masculino es más frecuente en un 30%. Hay estudios en USA que demuestran mayor riesgo en raza afroamericana. Uno de los principales factores de riesgo que ha hecho aumentar la incidencia de CP en esta época, es la obesidad y el sedentarismo. Los pacientes obesos tienen un 20% mayor de riesgo que personas con IMC normal. El consumo de alcohol en grandes cantidades (> 30 g/día), aumentaría el riesgo hasta en un 40%. El riesgo asociado a tabaco es elevado, pudiendo llegar hasta un 75%. En el caso de enfermedades como diabetes, es controvertido ya que más que una causa, es una de las consecuencias de este tumor, al desarrollar una importante fibrosis (desmoplasia) en la glándula pancreática, además de obstruir el conducto principal, acciones que determinan una atrofia con subsecuente desarrollo de diabetes e insuficiencia pancreática. Cualquier paciente mayor de 50 años con diagnóstico reciente de diabetes, debe hacer sospechar un CP. Hasta un 10% de los CP pueden ser de origen familiar. Existen condiciones hereditarias que predisponen CP, entre ellas están: síndrome de Lynch, Peutz-Jeghers, melanoma maligno familiar, pancreatitis hereditaria, poliposis adenomatosa familiar, ataxia-telangiectasia (Sd Louis-Bar), entre otras.

Manifestaciones clínicas

Dado la ubicación del páncreas en el retroperitoneo, los síntomas suelen ser tardíos y más bien producto de tumores avanzados. Esto en parte explica las bajas tasas de curación de esta enfermedad. Además, existen estructuras vasculares vitales en estrecha relación a la cabeza de páncreas por lo que los tumores en esta ubicación, pueden rápidamente comprometerlas y alejar al paciente de posibilidades quirúrgicas. El estrecho contacto con tejido retroperitoneal posterior, limita las posibilidades de resección con márgenes adecuados (R0) lo que también contribuye a su mal pronóstico.

Los tumores de la cabeza del páncreas pueden debutar con ictericia obstructiva por compromiso de la vía biliar distal. Esta ictericia es de progresión lenta, habitualmente asintomática y sin fiebre. En la medida que avanza la obstrucción, aparece prurito. Cuando el tumor invade la segunda porción del duodeno, pueden surgir vómitos junto a otros signos de retención gástrica como pirosis, reflujo y baja de peso. El dolor abdominal también es síntoma de tumores avanzados que infiltran ramas nerviosas retroperitoneales (plexo celiaco), muy habitual en tumores del cuello del páncreas. En caso de tumores más distales, cuerpo y cola, los síntomas aparecen aún más tardíamente y en un alto porcentaje se encuentran metástasis al momento del diagnóstico.

Diagnóstico y etapificación

Tomografía computada (TC)

La TC de abdomen y pelvis es el estudio imagenológico más útil y el que más información entrega en el estudio y etapificación del CP, ya que permite evaluar el tamaño, grado de invasión tumoral, compromiso de estructuras vasculares, compro-

miso linfonodal y metástasis a distancia, entre otras. Posee una alta sensibilidad y especificidad en lesiones > 2 cm (cercana al 100%), sin embargo, ésta disminuye a 77% en lesiones < 2 cm y a un 67% en lesiones < 1,5 cm. Cuando no se observa un tumor, permite evidenciar signos indirectos como la dilatación del conducto pancreático principal y de la vía biliar, presente en un 70% y 60%, respectivamente. Su sensibilidad y especificidad para determinar compromiso nodal en adenopatías mayores a 1 cm es cercana a un 80% y 60%, respectivamente. Para el diagnóstico de metástasis hepáticas y peritoneales su rendimiento es variable, especialmente en ausencia de signos indirectos como ascitis o engrosamiento omental. Se describe hasta un 40% de pacientes con laparoscopia positiva para carcinomatosis peritoneal, con TC que la descartaba. Es por ello por lo que se sugiere, en casos seleccionados, que el estudio de etapificación debería ser complementado con una laparoscopia exploradora.

Resonancia magnética (RM)

No es superior a la TC en el estudio y etapificación, e incluso reporta una sensibilidad menor (84% *versus* 91%). Sin embargo, en el estudio de metástasis hepáticas sobre todo en pacientes con algún tipo de daño hepático (cirrosis, esteatosis, etc.), la RM es superior al TC en la pesquisa de metástasis pequeñas.

Tomografía de emisión de positrones (PET)

Este examen en combinación con la TC (PET/CT) permite la detección de metástasis locales y a distancia. Sin embargo, su uso para etapificación es aún controversial y se utiliza sólo en casos seleccionados. La captación de la 18-fluorodesoxiglucosa se encuentra elevada en las células neoplásicas. La sensibilidad y especificidad del PET/CT es de 94% y 90% respectivamente.

Endosonografía (EUS)

Es el examen con mayor sensibilidad para la detección de lesiones pancreáticas, especialmente en lesiones pequeñas < 2 cm, en las que la TC disminuye su sensibilidad. Para etapificación, posee un rendimiento similar a la TC, sin embargo, permite una mejor evaluación del eje portomesentérico, lo que cobra relevancia en aquellos pacientes con compromiso vascular dudoso. La EUS puede complementarse con una punción/biopsia de la lesión con aguja fina (FNA/FNB) de lesiones sospechosas (tumores quísticos, linfonodos) para su estudio citológicos/histológicos y estudio de marcadores tumorales (CEA, CA 19-9, mucina, etc.). Es muy útil también para realizar biopsias en casos “borderline” que son candidatos a tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

La CPRE otorga una visión directa de la papila y el duodeno, además de la instrumentalización de la vía biliar. Permite la obtención de muestras a través de cepillado para citología (con limitado rendimiento), realizar estudios de contraste de vía biliar principal, conducto pancreático principal y detectar áreas de estenosis o cambios de calibre. Sin embargo, hoy no se recomienda como herramienta diagnóstica. En pacientes con ictericia que van a neoadyuvancia o en aquellos fuera del alcance terapéutico,

permite el drenaje de la vía biliar mediante prótesis biliares (plásticas y metálicas), con alivio de la ictericia y prurito, así como de complicaciones infecciosas (colangitis), para inicio de quimioterapia o como tratamiento paliativo.

Laparoscopia diagnóstica

Como se mencionó anteriormente, en ocasiones las imágenes no permiten definir la naturaleza de lesiones secundarias pequeñas tanto hepáticas como peritoneales las que pueden ser subdiagnosticadas hasta en un 40% por la TC. La laparoscopia es una herramienta útil en estos casos, sin embargo, su habilidad para evaluar tumores localmente avanzados es limitada. El uso de ultrasonografía laparoscópica mejora la sensibilidad en invasión vascular y detección de metástasis hepáticas. La laparoscopia diagnóstica puede modificar entre un 4% y un 40% la conducta terapéutica.

Test genéticos

La American Society for Clinical Oncology (ASCO) recomienda evaluar alteraciones genómicas (mutaciones) con blancos terapéuticos en pacientes con enfermedad metastásica. Particularmente mutaciones de BRCA en pacientes jóvenes y con historia familiar de CP; permitiría estudiar a familiares con riesgo familiar de CP y se evalúa el uso de olaparib en la mantención después de quimioterapia de primera línea en pacientes metastásicos. Otras alteraciones como fusiones de NTRK e inestabilidad microsatelital que tienen terapias dirigidas, se observan en menos del 5% de los pacientes.

Tratamiento

El tratamiento depende de las condiciones generales, comorbilidades, de la extensión de la enfermedad y preferencias del paciente. Es muy importante definir desde el inicio la intención del tratamiento, esto es, si tiene oportunidades de curación o, en definitiva, centrarse en paliación privilegiando la calidad de vida.

El estado general lo evaluamos con la escala de ECOG: 0 = asintomático; 1 = sintomático, pero hace vida normal; 2 = no logra hacer vida normal; 3 = esta en cama más de la mitad del día; 4 = gravemente limitado; 5 = fallecido.

La extensión de la enfermedad define el tratamiento, y reconocemos 5 escenarios:

1. Cáncer resecable sin compromiso vascular.
2. Cáncer con compromiso vascular o *borderline*.
3. Cáncer localmente avanzado potencialmente resecable.
4. Cáncer localmente avanzado no resecable.
5. Cáncer metastásico.

El tratamiento quirúrgico con la resección completa es una condición necesaria para la curación. Este es el único cáncer sólido que independiente del tamaño del tumor, y de si presenta o no diseminación ganglionar, recomendamos quimioterapia adyuvante (después de la cirugía) para bajar el riesgo de recurrencia y aumentar la curación de 10%-20% a 30%-40%. La radioterapia solo se considera en los casos de

margen positivo microscópico (R1) o macroscópico (R2). Cuando hay compromiso vascular venoso o arterial, la cirugía de entrada tiene un 90% de posibilidades de dejar un margen positivo R1 o R2, por esto se recomienda quimioterapia neoadyuvante (antes de la cirugía). En algunos casos en los que no hay buena respuesta a la quimioterapia, se considera radioterapia con quimioterapia concomitante. Cuando no podemos reseca la enfermedad, pero no tiene enfermedad a distancia, se recomienda quimioterapia inicialmente, y si no hay progresión de enfermedad, radioterapia con quimioterapia concomitante que logra sobrevidas medias de 18 meses. En pacientes frágiles pudiera considerarse solamente radiocirugía. Cuando hay metástasis, la enfermedad no es curable y no tiene beneficio la resección del primario ni de la enfermedad a distancia. Habitualmente la sobrevida sin tratamiento es cercana a 3 meses, con quimioterapia paliativa sube a cerca de 12 meses. Hasta hoy, no se ha demostrado utilidad de las terapias contra blancos moleculares ni la inmunoterapia.

1. Cáncer resecable sin compromiso vascular

a. Cirugía

La resección quirúrgica constituye actualmente la única terapia curativa para el CP. La estrategia quirúrgica dependerá de la localización del tumor y de su extensión. Los tumores que comprometen la cabeza y hacia la derecha del eje mesentérico son resecaos mediante una pancreatoduodenectomía, con o sin preservación de píloro. Los tumores ubicados a la izquierda del eje mesentérico son resecaos mediante una pancreatectomía córpore-caudal con esplenectomía. En casos de compromiso multifocal del parénquima (por ejemplo, cánceres simultáneos en cabeza y cuerpo del páncreas) se opta por una pancreatectomía total. Cualquier tumor pancreático, independiente de su tamaño, sin compromiso de vasos venosos y/o arteriales mesentéricos, tronco celiaco (TC) y/o arteria hepática; y con ausencia de enfermedad a distancia, se considera resecable y tiene indicación inmediata de cirugía. El compromiso de linfonodos regionales, vasos esplénicos, duodeno, estómago o incluso colon por vecindad con el tumor primario, con posibilidad de cirugía R0 (márgenes micro y macroscópicos negativos), es considerado resecable.

Las indicaciones de resección se han extendido en el último tiempo. Actualmente el compromiso venoso mesentérico o portal no constituye una contraindicación para la resección. Esto puede ser llevado a cabo siempre y cuando se logre una resección R0 y tenga posibilidad de reconstrucción. Los pacientes que terminan con márgenes microscópicos positivos (R1) posoperatorios, tienen en general sobrevidas menores a 1 año y similares a casos no operados.

Técnica quirúrgica

- **Operación de Whipple:** Utilizada en tumores a derecha del eje portomesentérico: cabeza de páncreas y proceso uncinado. Corresponde a una pancreatoduodenectomía con o sin antrectomía. Los órganos resecaos durante el procedimiento son: el antro gástrico, vesícula biliar, vía biliar distal, cabeza de páncreas y la totalidad del duodeno. La reconstrucción consiste en: una pancreato-yeyuno o pancreato-gastro anastomosis, hepático-yeyuno anastomosis y una gastro-yeyuno

anastomosis, todas estas mediante un asa única de yeyuno (asa de Child) o en Y de Roux. Existen variaciones al procedimiento como la preservación del píloro (procedimiento de Longmire). La morbilidad y mortalidad perioperatoria es variable, oscila entre un 20%-40% y un 2%-5% respectivamente (Figura 1).

- **Pancreatectomía distal:** procedimiento de elección en tumores ubicados a la izquierda del eje mesentérico. La preservación del bazo es recomendada en lesiones benignas o malignas de bajo grado. En adenocarcinoma la esplenectomía en bloque es la conducta más utilizada con el fin de extraer la totalidad de los ganglios potencialmente comprometidos. La principal complicación de este procedimiento es la fistula pancreática del muñón que puede ocurrir entre un 10% a 40% de los casos.
- **Pancreatectomía total:** utilizado en pacientes con lesiones multifocales o IPMN de rama principal, malignizados o no, que comprometan la totalidad del conducto pancreático. Este procedimiento está asociado a una importante morbilidad metabólica destacando: diabetes de difícil manejo asociada a importantes episodios de hipoglicemia. La pérdida de la función exocrina del páncreas produce diarrea y esteatorrea persistente. Debido a lo anterior debe ser indicada en casos muy seleccionados.

b. Quimioterapia adyuvante

Una vez que se ha resecado completamente el tumor, la quimioterapia adyuvante permite aumentar la curación al tratar la enfermedad microscópica o invisible, que es responsable principalmente de la recurrencia. En el año 2010 se publica el estudio ESPAC-3 que muestra beneficio en supervivencia de 5-fluorouracilo o de gemcitabina comparado con placebo, y gemcitabina se convierte en el tratamiento estándar adyuvante por un mejor perfil de toxicidad. El estudio ESPAC-4 en 2017 muestra el

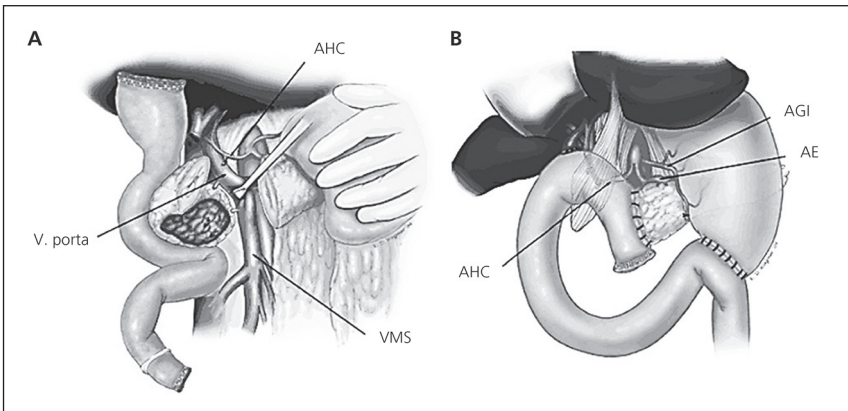


Figura 1. Pancreatoduodenectomía sin preservación de píloro, etapa resectiva (A) y reconstructiva (B). AHC: arteria hepática común; VMS: vena mesentérica superior; AE: arteria esplénica; AGI: arteria gástrica izquierda (Pacheco S, Jarufe N. Cáncer de páncreas: criterios de operabilidad. Cirugía paliativa o curativa. Enfermedades del Páncreas. Una visión iberoamericana. Zoltan Berger, Carla Mancilla. Editorial IKU. 2019).

beneficio de gemcitabina con capecitabina, y más recientemente en 2018 el estudio PRODIGE muestra el beneficio de FOLFIRINOX (fluoracilo, leucovorina, oxaliplatinato, irinotecan) por 6 meses, que es el actual estándar, con una supervivencia libre de progresión a 3 años y supervivencia global media de 40% *versus* 21% y de 54 *versus* 35 meses comparado con gemcitabina sola respectivamente.

c. Radioquimioterapia

La radioterapia por 5 semanas con capecitabina concomitante se utilizó desde finales de los años 90, sin embargo, se demostró que aumentaba la mortalidad en el estudio ESPAC-1 en el 2001. Desde entonces, solo se considera en casos de cirugía con enfermedad residual R1 o R2.

2. Cáncer resecable con compromiso vascular o borderline

Se definen tumores *borderline* como todos aquellos tumores que técnicamente son resecables, con o sin reconstrucción vascular, pero con riesgo elevado de márgenes R1.

Específicamente las siguientes situaciones:

- Tumor de páncreas con contacto $<$ a 180° de arteria mesentérica superior (AMS).
- Tumor de páncreas con contacto $<$ a 180° del tronco celiaco (TC).
- Tumor de páncreas con contacto $>$ a 180° de la arteria hepática con posibilidades de reconstrucción.
- Tumor de páncreas con compromiso de cualquier magnitud de la vena porta y/o vena mesentérica superior (VMS), pero con posibilidades de reconstrucción.

a. Quimioterapia neoadyuvante

Para aumentar la posibilidad de resección completa con márgenes libres R0, se recomienda quimioterapia con FOLFIRINOX por 3 meses y reevaluación si hay reducción o estabilidad tumoral. Hasta un 30% presenta regresión del compromiso vascular, lo que permite su resección quirúrgica. Sin embargo, un porcentaje variable de ellos no responde o incluso progresa. Si no hay una respuesta satisfactoria, pudiera considerarse una segunda línea neoadyuvante con gemcitabina y nab-paclitaxel (Figura 2).

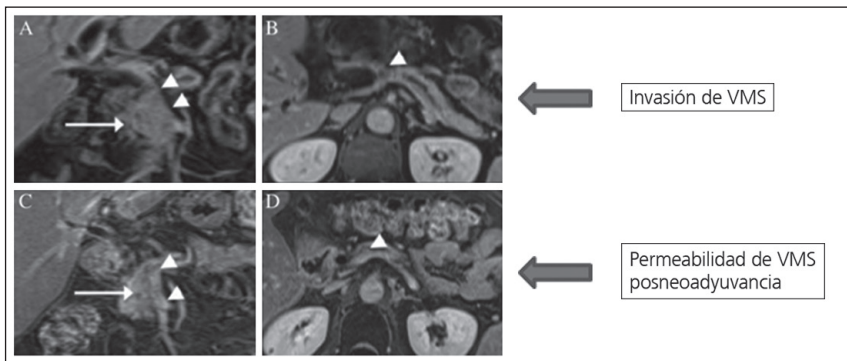


Figura 2. Respuesta a quimioterapia neoadyuvante en tumor *borderline* (Galindo J, Gabrielli M, Guerra JF, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy for borderline pancreatic adenocarcinoma: report of two cases. *World J Surg Oncol.* 2013;11:37).

b. Radioterapia neoadyuvante

Si después de 3 meses de quimioterapia neoadyuvante no hay una respuesta satisfactoria, o se mantiene el riesgo de tener márgenes comprometidos por el tumor, se puede considerar radioquimioterapia por 5 semanas con capecitabina concomitante.

c. Cirugía

La técnica quirúrgica es la misma que en casos resecables, pero se agrega cuando es necesario, resección venosa portal o mesentérica. Esta puede ser parcial con sutura primaria o total con reconstrucción venosa usando prótesis o venas de reemplazo ya sea propias como vena yugular interna o renal o de banco en centros donde se realizan trasplantes y se guardan injertos de venas ilíacas. Idealmente usar venas por sobre injertos sintéticos (prótesis de Dacrón o PTFE), ya que estas últimas tienen mayor tasa de trombosis a mediano y largo plazo.

d. Quimioterapia adyuvante

Después de lograrse la resección completa puede considerarse completar 6 meses en total de quimioterapia, sin embargo, esto se logra solo en la mitad de los pacientes debido al impacto de la cirugía pancreática en el estado general. Es frecuente que no estén en condiciones de retomar la quimioterapia.

3. Cáncer localmente avanzado potencialmente resecable

Es importante diferenciar tumores localmente avanzados de los tumores irresecables. Existen pacientes con tumores malignos de páncreas que invaden totalmente estructuras como el TC, sin posibilidad de reconstrucción pero que aún pueden ser resecados. Se puede lograr un margen R0 resecando la totalidad del tronco celiaco en bloque con el tumor de páncreas (normalmente ubicados en el cuello pancreático). Las estructuras del TC no necesariamente deben ser reemplazadas o reconstruidas. La arteria hepática puede mantener flujo adecuado al hígado preservando la arteria gastro-duodenal, la cual tiene la capacidad de invertir su flujo irrigando el parénquima hepático. En el caso de la arteria gástrica izquierda, al ser ligada, el estómago normalmente es capaz de mantener irrigación y funcionamiento gracias a la arteria gástrica derecha y los vasos gástricos cortos. En cuanto a la arteria esplénica, lo habitual es que cirugías para tumores malignos de cuerpo y cola de páncreas, incluyan esplenectomía, de manera de conseguir una mejor disección linfática por lo que la arteria y vena esplénica, tampoco deben ser reemplazadas. Esta técnica es conocida como cirugía de Appleby y ha logrado conseguir sobrevivencias medias de 14 meses y tasas de curación cercanas a 15% en los casos R0. La quimioterapia neoadyuvante, y en algunos casos la radioquimioterapia, tienen un rol similar al discutido previamente en tumores *borderline* (Figura 3).

4. Cáncer localmente avanzado no resecable

a. Quimioterapia paliativa

En estos casos el tratamiento es paliativo y considera la misma quimioterapia FOLFIRINOX por 3 a 4 meses.

b. Radioquimioterapia

En el caso de no haber progresión después de la quimioterapia se recomienda consolidar el tratamiento con radioquimioterapia con capecitabina concomitante por las 5 semanas de radioterapia.

5. Cáncer metastásico

a. Quimioterapia paliativa

El 80% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica de rápida progresión, que frecuentemente condiciona síntomas y fragilidad. La sobrevida habitual sin tratamiento es cercana a los 3 meses. La quimioterapia paliativa ha demostrado prolongar la sobrevida a cerca de 12 meses, y sobre todo mejorar la calidad de vida de los pacientes. Hay dos estudios randomizados que han demostrado beneficio en sobrevida global en primera línea (primer esquema de tratamiento). El esquema más usado es FOLFIRINOX que requiere la instalación de un catéter reservorio y consiste en dos días de quimioterapia cada dos semanas. La toxicidad importante (grado 3-4) más frecuente se observa en el 34% de los pacientes, destacando constipación 10%, diarrea 10%, mucositis 5%, fatiga 5%, neutropenia 10%, neuropatía 10%. El otro esquema que está demostrado en primera línea, pero frecuentemente se usa en segunda línea es gemcitabina con Nab-Paclitaxel semanal por 3 veces al mes. Los dos esquemas se recomiendan en pacientes que tienen ECOG 0-1, y el segundo es un poco mejor

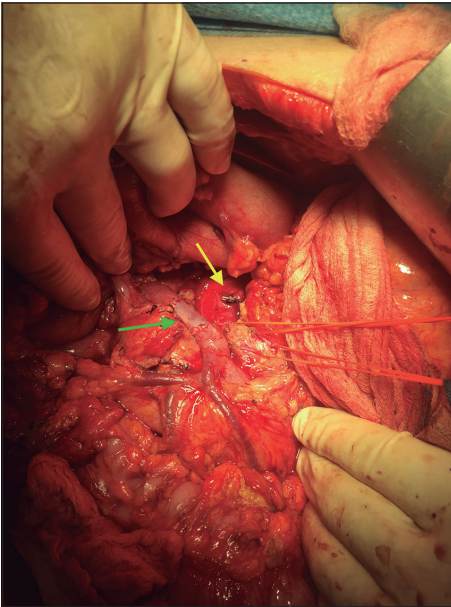


Figura 3. Cirugía de Appleby. Resección del TC a nivel de la aorta (flecha amarilla) y puente venoso con vena íliaca de donante cadavérico para reconstrucción de VMS (flecha verde) (Navarro F, Morales E, Briceño E, et al. Pancreatectomía córporeo-caudal con resección en bloque de tronco celiaco. Reporte de 2 casos. Rev Cir 2019;71(4):335-340).

tolerado causando toxicidad 3-4 en el 25% de los pacientes, destacando neuropatía 10%, neutropenia 10%. En pacientes más frágiles en ECOG 2 pudiera considerarse monodroga con gemcitabina semanal por 3 veces al mes, que puede usarse por vía periférica sin requerir un catéter reservorio y es en general bien tolerada.

Referencias

1. Evans DB, Erickson BA, Ritch P. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and the importance of multimodality therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(11):2803-2805.
2. Jarnagin WR, editor. *Blumgart's Surgery of The Liver, Biliary Tract and Pancreas 5th Edition*. Saunders; 2012.
3. Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, Lowy AM. Therapeutic advances in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1316-1326.
4. Ammori JB, Choong K, Hardacre JM. Surgical Therapy for Pancreatic and Periapillary Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1271-1286.
5. Denbo JW, Fleming JB. Definition and Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1337-1350.
6. Martin RCG. Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1371-1389.
7. Kim SM, Eads JR. Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic and Periapillary Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1287-1300.
8. Galindo J, Gabrielli M, Guerra JF, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy for borderline pancreatic adenocarcinoma: report of two cases. *World J Surg Oncol*. 2013;11:37.
9. Pacheco S, Jarufe N. Cáncer de páncreas: criterios de operabilidad. Cirugía paliativa o curativa. *Enfermedades del Páncreas. Una visión iberoamericana*. Zoltan Berger, Carla Mancilla. Editorial IKU. 2019.
10. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3217-3232.
11. Navarro F, Morales E, Briceño E, et al. Pancreatectomía córporo-caudal con resección en bloque de tronco celiaco. Reporte de 2 casos. *Rev Cir* 2019;71(4):335-340.

— PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS DIGESTIVOS (ENDOCARDITIS BACTERIANA Y OTRAS INFECCIONES ASOCIADAS)

Dres. Alex Díaz M. y Nicolás González

Introducción

La profilaxis antibiótica en endoscopia digestiva (ED) tiene como objetivo evitar la aparición de endocarditis bacteriana (EB) o de otras complicaciones infecciosas asociadas a la técnica endoscópica. Su indicación en pacientes con riesgo de EB (ej.: antecedentes de cardiopatía) ha sido discutida por la baja probabilidad de adquirir esta infección luego de los procedimientos endoscópicos y a la falta de evidencia que demuestre la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención de EB. Además, el uso indiscriminado de antibióticos puede aumentar al riesgo infección por *Clostridioides difficile*, la resistencia de organismos patógenos y tiene riesgo de efectos adversos.

Evidencia de la necesidad de profilaxis

La translocación de bacterias desde el tubo digestivo a la circulación puede ocurrir durante la ED por el trauma mucoso asociado al procedimiento. Esto se asocia un pequeño riesgo de infección local o en tejidos distantes (ej.: EB), sin embargo, no se recomienda de rutina la profilaxis antibiótica para prevenir EB debido a los siguientes argumentos:

1. Frecuentemente existe bacteriemia transitoria tras la realización de una ED. La mayoría son asintomáticas y autolimitadas y no se ha podido demostrar que sean causa de EB en pacientes de riesgo.
2. La bacteriemia clínica relacionada con la endoscopia presenta un riesgo muy bajo de EB, estimándose en 1 caso por cada 1,8 millones de procedimientos endoscópicos.
3. No existen datos que demuestren que la profilaxis antibiótica previa a los procedimientos endoscópicos disminuya el riesgo de EB.
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.

Riesgo de bacteriemia (no EB) según el tipo de procedimiento endoscópico

1. Procedimientos con alto riesgo de bacteriemia:

- Dilatación esofágica: 12% a 22%.
- Escleroterapia variceal: 52%, promedio 14,6%.
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): se incrementa el riesgo si se asocia a obstrucción de la vía biliar (6,5% a 18%).

2. Procedimientos con bajo riesgo de bacteriemia

- Endoscopia alta con o sin biopsia: 8%, promedio 4,4%.
- Colonoscopia: 25%, media de 4,4%.
- Procedimientos terapéuticos de colon (ej.: colocación de stents): 6,3%.
- Enteroscopia: Si bien en la actualidad no se cuenta con datos sobre la probabilidad de bacteriemia, se supone que es comparable a la reportada en la endoscopia digestiva alta o colonoscopia.

Procedimientos considerados de alto riesgo de infección local (no relacionada con bacteriemia)

- Endosonografía con aspiración con aguja fina (EUS-FNA): la tasa de bacteriemia asociada con EUS-FNA en lesiones digestivas altas es baja (4% a 6%) y aún menor en lesiones rectales y perirectales sólidas (2%). Sin embargo, el riesgo de infección local es más elevado y depende de si la lesión es sólida o quística.
- Gastrostomía endoscópica percutánea: si bien no se conoce si existe riesgo aumentado de bacteriemia con este procedimiento, una revisión sistemática recomienda el uso de antibióticos (cefalozina 1 g) iv 30 min antes de su realización, para disminuir el riesgo de infección peristoma.

Situaciones en la que está indicada la profilaxis de EB

El desarrollo de EB luego de una ED depende de que se produzca una bacteriemia por un microorganismo capaz de colonizar las válvulas cardiacas y de que el paciente presente condiciones que favorezcan la infección endocárdica.

Sin embargo, cabe recordar que la profilaxis no es 100% efectiva, que una proporción importante de pacientes sometidos a exploraciones endoscópicas desconocen ser portadores de alguna de las condiciones consideradas de riesgo y que, a pesar de todo ello, la incidencia de EB o bacteriemia sintomática tras una ED es muy baja.

Por lo tanto, combinar el riesgo del procedimiento con el riesgo del paciente ha limitado la profilaxis antibiótica para la prevención de EB a sólo algunas situaciones consideradas de alto riesgo (Tabla 1).

Recomendaciones de profilaxis antibiótica según el procedimiento endoscópico

Endoscopia digestiva alta, colonoscopia, rectosigmoidoscopia

Debido al bajo riesgo de bacteriemia, no se recomienda realizar profilaxis antibiótica en estos procedimientos, aún si se realizan biopsias y/o polipectomía. Tampoco se requiere realizar profilaxis en procedimientos con mayor riesgo de bacteriemia como dilatación de estenosis esofágica.

Se recomienda profilaxis antibiótica en los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos < 500 cél/mm), enfermedad hematológica maligna avanzada o en pacientes con cirrosis y ascitis en los que se realizarán procedimientos con elevado riesgo de bacteriemia (ej.: dilatación de estenosis esofágica o esclerosis de várices esofágicas), aunque no existen estudios clínicos controlados que avalen esta recomendación.

Tabla 1. Patologías cardíacas en las que se recomienda profilaxis

Paciente receptor de trasplante cardíaco que desarrolla valvulopatía
Cardiopatías congénitas ^(a) <ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía congénita cianótica NO reparada (incluye <i>shunts</i> paliativos) • Cardiopatía congénita totalmente reparada (en los últimos 6 meses), con prótesis u otros dispositivos, por vía quirúrgica o endovascular^(b) • Cardiopatía congénita reparada, con defecto residual en el sitio o adyacente al sitio del material protésico
Endocarditis infecciosa previa
Válvula cardíaca protésica
Cardiopatías asociadas a un peor resultado en caso de presentar EB. <ul style="list-style-type: none"> • Para estos pacientes se recomienda que la cobertura siempre incluya un antimicrobiano que cubra enterococos (Ej.: penicilina, ampicilina, piperacilina o vancomicina)^(c)

^(a)Excepto en las situaciones indicadas, la profilaxis antibiética ya no se recomienda para pacientes con cualquier otra forma de cardiopatía congénita. ^(b)Se recomienda la profilaxis porque la endotelización del material protésico ocurre dentro de los seis meses posteriores al procedimiento. ^(c)No existe un esquema perfecto, sin embargo, en base a las recomendaciones generales, podría indicarse amoxicilina 2 g oral o ampicilina 2 g im o iv. Administrar 30-60 minutos antes del procedimiento. Se recomienda evaluar casos con infectólogo.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Se recomienda realizar profilaxis sólo en los pacientes con obstrucción biliar y alta probabilidad de drenaje incompleto de la vía biliar, como la estenosis biliar maligna y la colangitis esclerosante primaria. En caso de drenaje incompleto o satisfactorio se recomienda administrar antibióticos por 72 h luego del procedimiento. También se aconseja la profilaxis antibiética en pacientes con alto riesgo de infección (neutropenia severa, enfermedad hematológica maligna avanzada y en pacientes con cirrosis y ascitis).

Endosonografía con aspiración con aguja fina (EUS-FNA)

No se recomienda la profilaxis antibiética en los pacientes en que se realizará punción de lesiones sólidas. Solo se sugiere en pacientes con alto riesgo de infección (neutropenia severa, enfermedad hematológica maligna avanzada o en pacientes con cirrosis y ascitis). En relación con el uso de antibióticos en la punción de lesiones quísticas la evidencia es controvertida y no concluyente. En el caso de quistes de mediastino, se recomienda el uso de antibióticos debido al elevado riesgo de infección, inclusive con profilaxis antibiética. En el caso de quistes de páncreas parece una alternativa razonable, especialmente si no es posible aspirarlo en su totalidad.

Cuando se indican antibióticos de manera profiláctica en el caso de punción de lesiones quísticas, se deben administrar antes del procedimiento y, por lo general, de tres a cinco días después del mismo.

En la Tabla 2, se resumen las indicaciones de profilaxis antibiética, para la prevención de infecciones (locales) asociadas a procedimientos endoscópicos.

Tabla 2. Profilaxis para otras infecciones locales

Condición del paciente	Tipo de procedimiento	Objetivo de la profilaxis	Profilaxis antibiótica periprocedimiento
Obstrucción del conducto biliar en ausencia de colangitis	ERCP con drenaje completo	Prevención de colangitis	No recomendada
Obstrucción del conducto biliar en ausencia de colangitis	ERCP con drenaje incompleto	Prevención de colangitis	Recomendada ciprofloxacino 200 mg iv, 60 min antes del procedimiento. Continuar con antibióticos después del procedimiento
Lesión sólida en el tracto GI superior	EUS-FNA	Prevención de la infección local	No recomendada
Lesión sólida en el tracto GI inferior	EUS-FNA	Prevención de la infección local	No recomendada
Lesiones quísticas en mediastino	EUS-FNA	Prevención de la infección del quiste	Sugerida Ej.: Amoxicilina + ác. clavulánico 1,2 g iv o ciprofloxacino 200 mg iv
Lesiones quísticas pancreáticas	EUS-FNA	Prevención de la infección del quiste	Sugerida amoxicilina + ác. clavulánico 1,2 g iv o ciprofloxacino 200 mg iv
Todos los pacientes	Instalación de gastrostomía endoscópica percutánea	Prevención de la infección peritóstomica	Recomendada amoxicilina + ác. clavulánico 1,2 g iv. o Cefuroxima 750 mg iv o ceftriaxona 1 g iv Administrar justo antes del procedimiento
Cirrosis con hemorragia digestiva aguda	Para todos los pacientes independiente del tipo de procedimiento	Prevención de infecciones y reducción de la mortalidad	Al ingreso cefotaxima 2 g cada 8 h iv
Prótesis vasculares sintéticas y otros dispositivos cardiovascular no valvulares	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevención de infecciones por injerto y dispositivo	No recomendada
Articulaciones protésicas	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevención de la artritis séptica	No recomendada
Diálisis peritoneal	Colonoscopia	Prevención de la peritonitis	Sugerida definir con infectólogo/nefrólogo

Referencias

1. ASGE Standards of Practice Committee, Khashab M, Chithadi K, et al. ASGE Guideline: antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015;81:81-89.
2. Wewalka F, Kapral C, Brownstone E, et al. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy-recommendations of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. *Z Gastroenterol*. 2010;48(10):1225-9. doi: 10.1055/s-0029-1245420. Epub 2010 Sep 30.
3. Chun Y, Yoon N, Park J, et al. Prospective assessment of risk of bacteremia following colorectal stent placement. *Dig Dis Sci* 2012;57:1045-1049.
4. Itaba S, Iboshi Y, Nakamura K, et al. Low-frequency of bacteremia after endoscopic submucosal dissection of the stomach. *Dig Endosc* 2011;23:69-72.
5. Min B, Chang D, Kim D, et al. Low frequency of bacteremia after an endoscopic resection for large colorectal tumors in spite of extensive submucosal exposure. *Gastrointest Endosc* 2008;68:105-110.
6. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-1754.
7. Allison M, Sandoe J, Tighe R, et al. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2009;58:869-880.
8. Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD005571.
9. Barkay O, Khashab M, Al-Haddad M, et al. Minimizing complications in pancreaticobiliary endoscopy. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:134-141.

PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS DIGESTIVOS EN EL EMBARAZO

Dr. Alex Díaz M.

Introducción

La seguridad de los procedimientos endoscópicos en el embarazo no ha sido bien estudiada. Las guías se basan en publicaciones de series de casos, sin existir muchos estudios bien diseñados. Antes de efectuar los exámenes, se debe evaluar riesgo/beneficio y explicar el potencial riesgo materno/fetal, lo que debe estar descrito, además, en el consentimiento informado.

Potenciales riesgos fetales en procedimientos endoscópicos

- Teratogénesis o inducción de parto prematuro, asociado a fármacos y procedimientos.
- Hipoxia e hipotensión materna/fetal asociado a compresión de la cava por útero grávido.
- Radiación ionizante. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

La seguridad materno/fetal en los estudios endoscópicos digestivos es materia de discusión actual, dado que la clásica premisa de evitar los procedimientos está cambiando.

Desde la última guía de la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE), se han acumulado importantes datos de experiencia endoscópica en mujeres embarazadas, con análisis recientemente publicados, que comparó los resultados del embarazo en 3.000 mujeres expuestas a la endoscopia versus 1,6 millones de embarazos sin exposición endoscópica. Sobre la base de estos datos, sabemos que los efectos adversos asociados a los estudios endoscópicos digestivos son poco frecuentes. Estos incluyen un mayor riesgo de parto prematuro (RR ajustado = 1,54; IC 95%: 1,36-1,75) y RN pequeño para la edad gestacional (RR ajustado = 1,3; IC 95%: 1,07-1,57). No se ha descrito mayor riesgo de malformaciones congénitas o muerte fetal. Los riesgos descritos parecen independientes del trimestre del embarazo y probablemente están relacionados con factores ajenos al procedimiento (por ej. enfermedad de base), ya que, al excluir las pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o hepática, la endoscopia durante el embarazo no se asoció a parto prematuro.

A pesar de la razonable seguridad asociada a la realización de endoscopia digestiva durante el embarazo, clásicamente se ha recomendado realizarla solo en presencia de indicaciones calificadas, que se resumen en la Tabla 1.

Los fármacos utilizados en endoscopia se clasifican en A, B, C, D y X, según nivel de riesgo de daño fetal por la *Food and Drug Administration* (FDA) (ver Tabla 2). En la Tabla 3 se describen los fármacos más utilizados y su respectiva clasificación.

Tabla 1. Indicaciones de estudios endoscópicos en pacientes embarazadas

Hemorragia digestiva alta
Sospecha de lesión maligna en imágenes complementarias
Disfagia/odinofagia persistente
Náuseas y/o vómitos persistentes
Síndrome pilórico/sospecha de úlcera péptica
Diarrea intensa sin etiología clara con exámenes complementarios
Coledocolitiasis sintomática, colangitis, pancreatitis biliar
Lesiones del conducto pancreático o biliar

Tabla 2. Categorías de la FDA para fármacos utilizados en embarazo

A	Estudios bien controlados adecuados en mujer embarazada que no muestran aumento del riesgo de anomalías fetales.
B	Estudios en animales no han revelado evidencia de daño en el feto, sin embargo, no hay estudios controlados en mujeres embarazada. Estudios bien controlados en embarazada han fallado en demostrar un riesgo en el feto.
C	Estudios en animales han mostrado efecto adverso en el feto. No hay estudios bien controlados en embarazadas o no hay estudios en animales ni en embarazadas.
D	Estudios controlados u observacionales en embarazadas han demostrado riesgo en el feto, sin embargo, el beneficio puede ser mayor que el potencial riesgo.
X	Estudios controlados u observacionales en animales o embarazadas han demostrado daño fetal. Está contraindicado en embarazada o con sospecha de estarlo.

Consideraciones respecto a los estudios endoscópicos más utilizados

1. Endoscopia digestiva alta (EDA) y colonoscopia diagnóstica

Son seguras y efectivas, al igual que en población general. La posición en decúbito lateral es lo recomendado, para evitar complicaciones hemodinámicas materno/fetales. En el caso de la EDA, se realiza como en las pacientes no embarazadas, utilizando la sedación estándar. En la colonoscopia, cuando se requiera compresión externa abdominal, esta debe efectuarse con gran cuidado, aplicando la fuerza lejos del útero.

2. Endoscopia terapéutica

Existen escasos datos en mujeres embarazadas, pero las recomendaciones y revisiones avalan el uso de la endoscopia en el control de la hemorragia digestiva, teniendo en cuenta algunos conceptos.

Tabla 3. Riesgo fetal de los fármacos usados en procedimientos endoscópicos

Fármaco	Categoría FDA en el embarazo	Características importantes del fármaco
Meperidina	B, pero puede ser D al final	El uso repetido en dosis altas y administración prolongada puede causar depresión respiratoria y convulsiones.
Fentanil	C	Es seguro en dosis bajas.
Ketamina	B	Pocos estudios en humanos. Datos de animales sugieren que el uso prolongado no sería seguro.
Propofol	B	Se reserva para pacientes con sedación profunda.
Lidocaína	B	En uso tópico.
Diazepam	D	Asociado a malformaciones congénitas y retraso mental, no usar.
Midazolam	D	No se ha asociado a malformaciones. Es la indicada cuando se necesita un complemento a la sedación con meperidina. Evitar en 1.º trimestre, si es posible.
Naloxona	B	Probablemente seguro, se reserva para uso en caso de necesidad.
Flumazenil	C	Riesgos fetales son desconocidos, administrar con precaución.
Polietilenglicol	C	Sólo utilizar en caso de necesidad.
Adrenalina	C	En hemostasia.
Odansetrón	B	Su uso sería seguro en el embarazo.

a) Hemostasia en hemorragia digestiva

Los reportes disponibles para cualquiera de las técnicas endoscópicas de hemostasia utilizadas, tanto para la hemorragia variceal y no variceal, no muestran asociación a malformaciones fetales. Se mencionan a continuación algunas consideraciones específicas:

- El uso de epinefrina diluida (clase C FDA), podría tener un efecto sistémico y disminuir la perfusión uterina (no se han reportado eventos adversos).
- Preferir la ligadura de várices con banda elástica por sobre la escleroterapia.
- Es seguro el uso de electrocoagulación, pero debe tenerse en cuenta que el líquido amniótico puede conducir la corriente eléctrica al feto. La placa conductora de conexión a tierra debe ser instalada sin dejar al útero entre ésta y el conductor eléctrico. Preferir los modos bipolares sobre el monopolar (evitar escape de corrientes al feto).

b) CPRE

Su indicación más frecuente durante el embarazo es la coledocolitiasis sintomática, que a menudo se asocia a ictericia, colangitis o pancreatitis biliar. El embarazo promueve la litogénesis debido a las hormonas involucradas. Se estima que la coledocolitiasis tiene una prevalencia de 3%-12% durante el embarazo, aproximadamente 1 por 1.000

embarazos se complican con coledocolitiasis. La CPRE es la terapia de elección, la que debe reservarse a endoscopistas expertos.

No hay grandes diferencias en las complicaciones, si se compara con la población general, salvo una tendencia a mayor pancreatitis post-CPRE. Se recomienda apoyo con anestesta y obstetra para las adecuadas monitorizaciones. Una preocupación muy importante, es la exposición a radiación (en especial en el primer semestre). La técnica puede generar entre 2 a 5 mSv (dosis absorbida). El uso de radioprotección externa en pelvis y abdomen inferior, no protege totalmente de la radiación fetal, ya que ésta se genera como dispersión dentro de la embarazada, siendo recomendable no superar los 5-10 mSv en todo el embarazo. Por lo tanto, la mejor prevención es reducir la exposición y tiempo de la fluoroscopia. Las estrategias como la técnica en 2 pasos (1° esfinterotomía + stent biliar sin fluoroscopia y CPRE definitiva con extracción de cálculos luego del parto), o el uso de coledocoscopia y/o ultrasonografía endoscópica, también podrían considerarse.

c) Gastrostomía endoscópica percutánea (GEP)

Está reservada para casos de alta complejidad, en general en un entorno de cuidados intensivos y en el tercer trimestre, cuando existe compromiso intenso de la nutrición materno-fetal y otras alternativas no son factibles. Para evitar el riesgo de punción uterina, se puede utilizar una técnica asistida por ecotomografía y puncionando > 5 cm por sobre borde superior uterino (en eje céfalo-caudal de la paciente).

d) Colonoscopia terapéutica, enteroscopia y cápsula endoscópica (CE)

En caso de hemorragia digestiva baja, se aplican los mismos conceptos ya expuestos, con la salvedad, de que la extirpación de pólipos (sin estigmas de hemorragia) puede posponerse hasta después del parto. En caso de necesidad de tatuaje, el uso de tinta china no ha mostrado complicaciones a largo plazo.

La enteroscopia es un procedimiento de larga duración y tiempo de anestesia. No hay literatura suficiente que avale su uso durante el embarazo.

La CE cuenta con algunos reportes en donde ha sido utilizada durante el embarazo, con éxito en el diagnóstico de la causa de una hemorragia digestiva de origen oscuro. Se sabe que la motilidad gastrointestinal está disminuida y que el útero puede comprimir el tubo digestivo, lo que genera algunos reparos sobre su uso. La FDA considera el embarazo una contraindicación relativa para el uso de CE.

Referencias

1. Ludvigsson J, Lebowitz B, Ekblom A, et al. Outcomes of pregnancies for women undergoing endoscopy while they were pregnant: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2017;152:554-563.
2. Cappell M. Evaluating the safety of endoscopy during pregnancy: the robust statistical power vs limitations of a National Registry study. *Gastroenterology* 2017;152:475-479.
3. Friedel D, Stavropoulos S, Iqbal S, Cappell M. Gastrointestinal endoscopy in the pregnant woman. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:156-167.

4. Savas N. Gastrointestinal endoscopy in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2014;20:15241-15252.
5. ASGE Standard of Practice Committee, Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(1):18-24.
6. Cappell M. Risks *versus* benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:610-634.

— TERAPIA ANTICOAGULANTE Y ANTIPLAQUETARIA — EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

Dra. Karen Hola Ch.

Introducción

El manejo de anticoagulantes es un problema clínico común para los gastroenterólogos. Cerca del 2% de la población de países desarrollados recibe terapia anticoagulante por largo plazo, alcanzando 8%-10% en pacientes de edad. De estos, el 10% requiere discontinuación temporal de la terapia por cirugías u otros procedimientos invasivos electivos. Por otro lado, la hemorragia digestiva representa una seria complicación de esta terapia con una frecuencia aproximada de 1%-4% al año.

De los pacientes con hemorragia digestiva alta y baja, ingieren anticoagulantes cerca de 15% y 32%, respectivamente.

El manejo de los anticoagulantes en pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos depende del tipo de molécula, el riesgo estimado de sangrado debido al tipo de procedimiento endoscópico y el riesgo trombótico subyacente derivado de la enfermedad cardiovascular y de la discontinuación de la terapia.

Estratificación del procedimiento endoscópico basado en su riesgo de hemorragia

Alto riesgo

Polipectomía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía, esfinterotomía con esfinteroplastia, resección mucosa (EMR), disección submucosa (ESD), dilataciones de estenosis en tracto digestivo alto y bajo, terapia endoscópica de várices, gastrostomía y yeyunostomía endoscópica percutánea, ultrasonografía endoscópica con aspiración con aguja fina, stents esofágico enteral o colónico, enteroscopia terapéutica asistida con balón, ablación de tumores, dilatación neumática con balón para acalasia, ampulectomía, miotomía endoscópica peroral, cistogastrostomía, terapia endoscópica de divertículo de Zenker y hemostasia endoscópica.

Solo la guía asiática hace alguna diferencia subclasificando como procedimientos de muy alto riesgo a la ESD y EMR de pólipos > 2 cm.

Bajo riesgo

Procedimientos diagnósticos con biopsia, CPRE con stent (biliar o pancreático) o dilatación con balón sin esfinterotomía, enteroscopia de empuje y enteroscopia diagnóstica asistida por balón, cápsula endoscópica, stents enterales desplegables (controversial), ultrasonografía endoscópica sin punción con aguja fina, coagulación con argón plasma, ablación de esófago de Barrett.

Tabla 1. Patologías clasificadas según riesgo trombotico

		Riesgo trombotico	
	Americana	Británica	Asiática
Riesgo bajo	<p>Terapia anticoagulante:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Prótesis valvular aórtica bileaflet sin FA y sin otros factores de riesgo de ACV. (2) TEV > 12 meses previo y ningún otro factor de riesgo. (3) Fibrilación auricular con puntuación CHA2DS2-VASc < 2. 	<p>Terapia antitrombótica:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Cardiopatía isquémica sin stent coronario. (2) Enfermedad cerebrovascular. (3) Enfermedad vascular periférica. <p>Terapia anticoagulante:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Válvula cardiaca protésica metálica aórtica. (2) Válvula cardiaca de xenoinjerto. (3) Fibrilación auricular sin valvulopatía. (4) > 3 meses posterior a trombosis venosa. (5) Síndromes de trombofilia. 	<p>Terapia antitrombótica:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea > 6 meses. (2) Enfermedad arterial coronaria estable.
Riesgo moderado	<p>Terapia anticoagulante:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Prótesis de válvula aórtica bileaflet y uno o más de los siguientes factores de riesgo: FA, ACV o TIA previo, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, edad > 75 años. (2) TEV en los últimos 3-12 meses. (3) Trombocitopenia severa (factor V Leiden heterocigoto o mutación del gen de la protrombina). (4) TEV recurrente. (5) Cáncer activo (tratado dentro de los 6 meses o paliativo). 		<p>Terapia anticoagulante:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Fibrilación auricular no valvular con una puntuación CHA2DS2-VASc ≤ 5. (2) Válvula protésica sin fibrilación auricular. (3) > 3 meses después de la trombosis venosa.
Alto riesgo	<p>Terapia anticoagulante:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Cualquier prótesis de válvula mitral. (2) Cualquier prótesis de válvula aórtica de disco basculante o de bola enjalada. (3) ACV o TIA reciente (dentro de los 6 meses). (4) Fibrilación auricular con puntuación CHA2DS2-VASc ≥ 2. 	<p>Terapia antitrombótica:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Stents de arteria coronaria liberadores de fármaco dentro de los 12 meses posteriores a la instalación. (2) Stents de arteria coronaria metálicos no cubiertos dentro de 1 mes de su instalación. <p>Terapia anticoagulante:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Válvula cardiaca metálica protésica en posición mitral. (2) Válvula cardiaca protésica y fibrilación auricular. (3) Fibrilación auricular y estenosis mitral. (4) < 3 meses después de tromboembolia venosa. 	<p>Terapia antitrombótica:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea de 6 semanas a 6 meses. <p>Terapia anticoagulante:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Fibrilación auricular no valvular con una puntuación CHA2DS2-VASc > 5. (2) Válvula mitral metálica. (3) Válvula protésica con fibrilación auricular. (4) < 3 meses después de la tromboembolia venosa. (5) Trombofilia severa (deficiencia de proteína C o proteína S). (6) Síndrome antifosfolípido.
Muy alto riesgo			<p>Terapia antitrombótica: síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea < 6 semanas.</p>

FA: fibrilación auricular; ACV: accidente cerebrovascular; TEV: tromboembolismo venoso; TIA: ataque isquémico transitorio. World J Gastrointest Endosc. 2020;12(6):172-192.

Clasificación de drogas antitrombóticas

Agentes antiplaquetarios

Aspirina[®], tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel, ticlodipina, ticagrelor).

Anticoagulantes

Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular, antagonistas vitamina K (warfarina), anticoagulantes orales directos (DOACs) dentro de los cuales están los que inhiben directamente la trombina (dabigatran) y los que inhiben la coagulación activada por factor X (rivaroxaban, apixaban, endoxaban).

Manejo de antitrombóticos en procedimientos de urgencia

Anticoagulantes

Tanto las guías europeas como las americanas recomiendan suspender la terapia anticoagulante en todo paciente que presente sangrado digestivo agudo significativo.

Warfarina: revertir acción con aporte de concentrado de complejo protrombínico (PCCs) y si no se cuenta con este, con plasma fresco congelado. La vitamina K puede agregarse cuando existen sangrados con amenaza de vida (inestabilidad hemodinámica persistente o intermitente).

La terapia endoscópica no debe ser retardada en pacientes con seria hemorragia e INR < de 2,5.

DOAC: dado la relativa vida media corta de estas drogas, la pérdida del efecto anticoagulante es predecible si no hay falla renal ni hepática, entre 12 a 24 h.

En paciente clínicamente estable se prefiere diferir procedimiento endoscópico 12-24 h.

Si la paciente continúa hemodinámicamente inestable luego de la reanimación, el procedimiento endoscópico de urgencia debe ser considerado, así también deben evaluarse estrategias para revertir la anticoagulación, cuando se sospechan niveles significativamente elevados de DOAC, lo cual puede ser estimado con el tiempo de la ingesta de la última dosis, la vida media de la droga y el *clearance* de creatinina.

Actualmente existe un antídoto sólo para dabigatran, el idarucizumab, anticuerpo monoclonal fragmentado que liga a esta droga. También se ha utilizado hemodiálisis.

Para los inhibidores de factor Xa puede considerarse uso de PCCs y factor VII activado, aunque los estudios son limitados. Recientemente, un inhibidor directo del factor Xa ha mostrado resultados prometedores contra rivaroxabán, apixabán y edoxabán (andexanet alfa).

El reinicio de la anticoagulación después del episodio de hemorragia se aconseja entre 7 a 15 días postsangrado. Para DOAC se recomienda lo mismo, pero existen pocos estudios publicados.

Heparinas de bajo peso molecular: tienen actividad antifactor Xa en el plasma durante 16 a 24 h luego de su administración, por lo que deben ser suspendidas 24 h previas a procedimientos endoscópicos de alto riesgo de sangrado. Deben también ser suspendidas durante episodios de hemorragia digestiva.

Tabla 2. Comparación Guías Americana/Británica/Asiática Endoscopia Electiva

	Americana	Aspirina	Británica	Asiática
Procedimiento endoscópico de bajo riesgo	Continuar bajas dosis de Aspirina y AINES	Continuar Aspirina	Continuar Aspirina	Continuar Aspirina
Procedimiento endoscópico de alto y muy alto riesgo	Continuar Aspirina y AINE	Considerar suspender Aspirina en ampulectomía, ESD, EMR de lesiones GI altas o de colon > 2 cm.		Suspender Aspirina en todo paciente sometido a ESD y EMR de todos los pólipos grandes (> 2 cm).
Tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)				
Procedimiento endoscópico de bajo riesgo	Continuar terapia con tienopiridinas.	Continuar tienopiridinas como terapia simple o dual con otro antiplaquetario.		Continuar terapia con tienopiridinas. En caso de terapia dual no parar ninguno de los antiplaquetarios.
Procedimiento endoscópico de alto y muy alto riesgo	Bajo riesgo CV Detener tienopiridina. En caso de terapia dual mantener Aspirina.	Alto riesgo CV Discontinuar tienopiridina al menos 5 días antes o cambiar a ASA. En caso de terapia dual mantener Aspirina.	Bajo riesgo CV Detener tienopiridina. En caso de terapia dual mantener Aspirina.	Alto riesgo CV Discontinuar tienopiridinas al menos 5 días previo a la endoscopia. En caso de terapia dual con Aspirina y clopidogrel en pacientes con stent coronario continuar Aspirina y suspender clopidogrel. Procedimientos de ultra alto riesgo requieren detener ambos agentes.
Warfarina				
Procedimiento endoscópico de bajo riesgo	Continuar Warfarina.	Continuar Warfarina. Chequear INR la semana previa a endoscopia para asegurar rango terapéutico.		Continuar warfarina. Chequear INR la semana previa a endoscopia para asegurar rango terapéutico.
Procedimiento endoscópico de alto y muy alto riesgo	Bajo riesgo CV Discontinuar warfarina.	Alto riesgo CV Discontinuar warfarina 5 días antes del procedimiento. Chequear INR antes de procedimiento asegurando valores < 1,5	Bajo riesgo CV Discontinuar warfarina 5 días antes del procedimiento. Chequear INR previo a procedimiento < 2.	Alto riesgo CV Discontinuar warfarina 5 días antes del procedimiento y realizar terapia puente con HBPW cuando INR sea < 2.
Anticoagulante oral directo (DOACs)				
Procedimiento endoscópico de bajo riesgo	Continuar DOACs.	Continuar DOACs y omitir dosis del día del procedimiento.		Continuar DOACs.
Procedimiento endoscópico de alto o muy alto riesgo	Discontinuar DOACs antes de la endoscopia para el apropiado intervalo de droga específico.	Discontinuar DOACs antes de la endoscopia para el apropiado intervalo de droga específico. tomar la última dosis > 48 h antes del procedimiento.		Discontinuar DOACs antes de la endoscopia para el apropiado intervalo de droga específico, tomar la última dosis > 48 h antes del procedimiento.

Los efectos pueden ampliamente ser neutralizados por la inyección intravenosa lenta de protamina (sulfato o clorhidrato). La dosis de protamina será idéntica a la dosis de enoxaparina inyectada: 1 mg o 100 unidades antiheparina de protamina para neutralizar la actividad anti-IIa generada por 1 mg (100 U) de enoxaparina. En estas condiciones e incluso con dosis elevadas de protamina la actividad anti-Xa nunca es totalmente neutralizada, (máximo 60%) lo que permite la persistencia de una actividad antitrombótica.

Antiplaquetarios

Se recomienda consultar con especialista que prescribe la suspensión en pacientes con a) stent coronario medicado, instalado por período menor a un año; b) dentro de 30 días después de la inserción de stent metálico; c) dentro de 90 días de ocurrido un accidente cerebrovascular. En hemorragias con riesgo de vida deberían suspenderse luego de consultar con el cardiólogo.

Las guías europeas consideran suspender dosis bajas de aspirina[®] cuando son usadas como prevención primaria y consultar a cardiólogo sobre el riesgo-beneficio del reinicio, si existen estigmas con alto riesgo de resangrado en la endoscopia.

En caso de prevención secundaria, la aspirina[®] deben reiniciarse antes de tres días luego de endoscopia de urgencia con estigmas de alto riesgo. Pacientes con terapia antiplaquetaria dual, mantener aspirina[®] y suspender clopidogrel, su reincorporación debe ser decidida caso a caso con cardiólogo. En pacientes con estigmas de bajo riesgo en endoscopia (Forrest IIc y III) deberá continuarse la terapia simple o dual en prevención secundaria.

Reinicio de terapia trombótica posprocedimiento endoscópico

Tienopiridinas

Después del procedimiento, el manejo sugerido difiere según las pautas: Americana sugiere reanudar la tienopiridina después del procedimiento una vez que se logra la hemostasia; en este contexto, debe considerarse una dosis de carga de tienopiridina entre los pacientes con riesgo de trombosis; Británica, recomiendan que se reanude la tienopiridina hasta 48 h después del procedimiento, dependiendo de los riesgos hemorrágicos y tromboticos percibidos; Asiática, recomiendan la reanudación temprana de tienopiridina dentro de los 5 días posteriores a la hemostasia endoscópica en pacientes con stents coronarios liberadores de fármacos.

Warfarina

Todas las pautas recomiendan reanudar la administración de warfarina el mismo día/noche del procedimiento después de que se haya logrado la hemostasia adecuada. Además, para los pacientes con riesgo cardiovascular alto, todas especifican continuar con la HBPM hasta que se alcance el rango de INR terapéutico.

DOACs

La intensidad terapéutica de estos anticoagulantes se restablece en las 3 h siguientes a la administración de una dosis terapéutica. Debido al alto riesgo de

sangrado asociado con la intensidad terapéutica de la anticoagulación después de un procedimiento invasivo, las guías sugieren un retraso en la reintroducción de los DOACs después de un procedimiento de alto riesgo. Este retraso dependerá del riesgo hemorrágico asociado con el procedimiento y normalmente será de 24 a 48 h. Para procedimientos con un riesgo significativo de hemorragia tardía como EMR o ESD, se puede considerar un período más largo de interrupción para pacientes con un riesgo trombótico relativamente bajo. De acuerdo con las pautas americanas, si los DOACs no pueden reiniciarse dentro de las 24 h posteriores a un procedimiento de alto riesgo por la preocupación con respecto a la hemostasia adecuada debido a su breve inicio de acción, entonces se debe considerar la tromboprolifaxis (ej.: puente de HBPM) para pacientes con niveles altos de riesgo trombótico. Por el contrario, la Guía Asiática recomienda la reanudación temprana de los DOACs poco después del procedimiento, una vez que se haya logrado hemostasia adecuada.

Referencias

1. Veitch A, Vanbiervliet G, Gershlick A, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut* 2016;65:374-389.
1. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al; ASGE Standards of Practice Committee. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):3-16.
2. Zullo A, Hassan C, Radaelli F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol* 2017;30:7-14.
3. Aisemberg J. Gastrointestinal endoscopy in patients taking novel oral anticoagulants. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10:117-119.
4. Maida M, Sferrazza S, Maida C, et al. Management of antiplatelet or anticoagulant therapy in endoscopy: A review of literature. *World J Gastrointest Endosc.* 2020;12(6):172-192.

SCORES Y CLASIFICACIONES EN GASTROENTEROLOGÍA

Dres. Felipe Moscoso J. y Pamela Yaquich S.

En la práctica clínica de la gastroenterología existe una gran cantidad de *scores* y clasificaciones que permiten facilitar el diagnóstico y manejo de las diversas patologías. Si bien estas clasificaciones pueden sufrir modificaciones a lo largo del tiempo, en este capítulo presentamos las más utilizadas en la práctica diaria.

Clasificación de los Ángeles para esofagitis erosiva

Clasificación endoscópica que tiene aceptable concordancia interobservador por la simpleza y objetividad de sus criterios. Ha demostrado directa relación entre sus hallazgos y la severidad del reflujo medida por pH-metría, severidad y cronicidad de síntomas y respuesta a terapia. Excluye al reflujo gastroesofágico no erosivo.

Grado A	Una (o más) lesiones de la mucosa de hasta 5 mm de longitud, que no se extiende(n) entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
Grado B	Una (o más) lesiones de la mucosa de longitud mayor a 5 mm, que no se extiende(n) 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 a menos del 75% de la circunferencia del esófago.
Grado D	Una (o más) lesiones de la mucosa que afectan al menos el 75% de la circunferencia esofágica.

Clasificación de Praga para esófago de Barret

Utilizada para describir la extensión del esófago de Barrett durante la endoscopia. Ha demostrado buena concordancia entre endoscopistas expertos y no expertos. Para su descripción utiliza los hitos endoscópicos estrechez hiatal, inicio de los pliegues gástricos y cambio de epitelios circunferencial y en la extensión máxima. Útil, además, para describir la extensión de la hernia hiatal por deslizamiento.

C, extensión circunferencial	Se calcula en centímetros midiendo la extensión de la metaplasia columnar desde el compromiso circunferencial hasta el inicio de los pliegues gástricos.
M, extensión máxima	Se mide desde la lengüeta metaplásica de mayor longitud, hasta el inicio de los pliegues gástricos.

Várices esofágicas y gástricas

Las várices esofágicas se clasifican endoscópicamente por su tamaño, lo que implica mayor riesgo de sangrado a mayor tamaño. Las várices gástricas se clasifican (clasificación de Sarin) según su localización y relación con várices esofágicas.

Várices esofágicas pequeñas	Diámetro menor a 5 mm
Várices esofágicas grandes	Diámetro mayor o igual a 5 mm

Clasificación de Sarin para várices esofagogástricas

GOV-1	Várices que se extienden desde el esófago a la curvatura menor gástrica.
GOV-2	Várices que se extienden desde el esófago hacia el fondo gástrico.

Clasificación de Sarin para várices gástricas aisladas

IGV-1	Várices aisladas de fondo gástrico, en ausencia de várices esofágicas.
IGV-2	Várices aisladas de cuerpo, antro o duodeno, en ausencia de várices esofágicas

Clasificación de Forrest, para úlceras pépticas sangrantes

Antigua y vigente clasificación endoscópica utilizada para las úlceras pépticas gastroduodenales que se presentan como hemorragia digestiva. Permite predecir el riesgo de resangrado y mortalidad y, por tanto, ayuda a definir la necesidad de tratamiento endoscópico.

Forrest	Características endoscópicas	Resangrado (sin tratamiento)	Mortalidad (sin tratamiento)
I-A	Hemorragia pulsátil	55%	11%
I-B	Hemorragia en napa		
II-A	Vaso visible no sangrante	43%	11%
II-B	Coágulo adherido en lecho ulceroso	22%	7%
II-C	Mancha plana en úlcera	10%	3%
III	Lecho ulceroso fibrinoso limpio	5%	2%

Score de Blatchford para hemorragia digestiva alta

Score clínico elaborado para definir necesidad de terapia endoscópica en pacientes con hemorragia digestiva alta y que, por tanto, permite priorizar los procedimientos endoscópicos. El score se obtiene al sumar el puntaje de cada criterio. Un score igual o menor a 1 sugiere la opción de manejo ambulatorio (1,7% requieren intervención).

Marcadores al ingreso	Puntaje
Urea plasmática, mg/dL	
< 18,2	0
18,2-22,3	2
22,4-27,9	3
28-69,9	4
≥ 70	6
Hemoglobina, g/dL (hombres)	
≥ 13	0
12-12,9	1
10-11,9	3
< 10	6
Hemoglobina, g/dL (mujeres)	
≥ 12	0
10-11,9	1
< 10	6
Presión sistólica, mm Hg	
≥ 110	0
100-109	1
90-99	2
< 90	3
Otros marcadores	
Pulso ≥ 100 latidos por minuto	1
Presentación con melena	1
Presentación con síncope	2
Enfermedad hepática	2
Insuficiencia cardíaca	2

Sistema OLGA / OLGIM para clasificación de atrofia y metaplasia gástrica

La toma de biopsias gástricas sistematizadas para la pesquisa de atrofia y metaplasia intestinal (MI) en estómago permite evaluar histológicamente la severidad de estos ya conocidos marcadores preneoplásicos. Con esta información se puede establecer el riesgo futuro de desarrollar adenocarcinoma gástrico y, por lo tanto, establecer un seguimiento adecuado que permita su diagnóstico precoz.

Evaluación histológica de atrofia gástrica, sistema OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment)

		Cuerpo			
		Sin atrofia	Atrofia leve	Atrofia moderada	Atrofia severa
Antro y ángulo	Sin atrofia	Etapa 0	Etapa I	Etapa II	Etapa II
	Atrofia leve	Etapa I	Etapa I	Etapa II	Etapa III
	Atrofia moderada	Etapa II	Etapa II	Etapa III	Etapa IV
	Atrofia severa	Etapa III	Etapa III	Etapa IV	Etapa IV

Evaluación histológica de metaplasia gástrica, sistema OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment)

		Cuerpo			
		Sin MI	MI leve	MI moderada	MI severa
Antro y ángulo	Sin MI	Etapa 0	Etapa I	Etapa II	Etapa II
	MI leve	Etapa I	Etapa I	Etapa II	Etapa III
	MI moderada	Etapa II	Etapa II	Etapa III	Etapa IV
	MI severa	Etapa III	Etapa III	Etapa IV	Etapa IV

Recomendaciones de la Asociación Chilena de Endoscopia Digestiva para el seguimiento endoscópico según estadio OLGA/OLGIM

Grupo de riesgo	Riesgo de cáncer gástrico	Intervalo de control
OLGA/OLGIM 0, HP (-)	Muy bajo	No justifica control
OLGA/OLGIM 0, HP (-) y familiar directo con cáncer gástrico	Bajo	EDA cada 5 años
OLGA/OLGIM 0, HP (+)	Bajo	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM I-II	Moderado	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM III-IV	Alto	EDA cada 1 año
Displasia bajo grado, sin lesión focal	Alto	EDA cada 1 año
Displasia bajo grado, sin lesión focal	Muy alto	EDA cada 6 meses

HP: *Helicobacter pylori*. EDA: endoscopia digestiva alta.

Clasificación de Marsh-Oberhuber y Corazza para enfermedad celíaca

Uno de los pilares diagnósticos de la enfermedad celíaca es la histología. A la clásica clasificación de Marsh-Oberhuber se ha sumado la de Corazza, más simple y con mejor concordancia interobservador. Ambas son de utilidad para evaluar la evolución histológica de la enfermedad.

Marsh-Oberhuber	Corazza	LIE	Criptas	Vellosidades
Tipo 0		< 40	Normal	Normal
Tipo 1	Grado A	> 40	Normal	Normal
Tipo 2				Normal
Tipo 3a	Grado B1		Hipertróficas	Atrofia leve
Tipo 3b				Atrofia moderada
Tipo 3c				Grado B2

Adaptado de referencia 8.

Scores de Truelove and Witts adaptado por la ACG, para severidad en crisis colitis ulcerosa

El tratamiento de la crisis de colitis ulcerosa se basa en la severidad de ésta, y ahí radica la utilidad de disponer de *scores* para este fin. La clasificación de Truelove-Witts es la más utilizada y validada desde hace décadas. El Colegio Americano de Gastroenterología propuso recientemente un índice de actividad, basado en el *score* de Truelove-Witts.

	Remisión	Leve	Moderada-severa	Fulminante
Deposiciones (n/día)	Formadas	< 4	> 6	> 10
Sangre en deposiciones	No	Intermitente	Frecuente	Continua
Urgencia	No	Leve, ocasional	A menudo	Continua
Hemoglobina	Normal	Normal	< 75% de lo normal	Requiere transfusión
VHS	< 30	< 30	> 30	>30
PCR	Normal	Elevada	Elevada	Elevada
Calprotectina fecal ($\mu\text{g/g}$)	< 150-200	> 150-200	> 150-200	> 150-200
Score endoscópico Mayo	0-1	1	2-3	3
UCEIS	0-1	2-4	5-8	7-8

Clasificación de la gravedad de la infección por *Clostridium difficile* (ICD)

La infección por *Clostridium difficile* abarca un amplio espectro clínico, que va desde una diarrea leve hasta una colitis fulminante con alto riesgo de muerte. Esta clasificación permite categorizar a los pacientes según su gravedad pudiendo decidir la terapia y conducta más adecuada según su gravedad.

Gravedad	Criterio	Tratamiento	Comentarios
Episodio inicial, no severo	Diarrea y leucocitos < 15.000 cel/ml y creatinina plasmática < 1,5 mg/dl	Vancomicina 125 mg vo cada 6 h, 10 días	Si vancomicina no posible, metronidazol 500 mg c/8 h, 10 días
Episodio inicial, severo	Diarrea y leucocitos > 15.000 cel/ml y creatinina plasmática > 1,5 mg/dl	Vancomicina 125 mg vo cada 6 h por 10 días, o fidaxomicina 200 mg c/12 h por 10 días	

Episodio inicial, fulminante	Hipotensión, <i>shock</i> , íleo megacolon	Vancomicina 500 mg vo o por sonda enteral cada 6 h más metronidazol 500 mg ev cada 8 h	Considerar vancomicina enemas de retención (500 mg en 500 ml de suero fisiológico) cada 6 h, especialmente en caso de íleo. Se sugiere evaluación quirúrgica.
ICD recurrente	ICD recurrente dentro de las 8 semanas de completada la terapia	Vancomicina dosis estándar si episodio previo fue tratado con metronidazol. Vancomicina dosis decrecientes si episodio previo fue tratado con vancomicina dosis estándar	Fidaxomicina por 10 días es una alternativa y se usó previamente vancomicina. Considerar trasplante fecal, después de 2 recurrencias

GB: glóbulos blancos. VO: vía oral. EV: endovenoso.

Clasificación de Roma IV para SII

Los criterios de Roma permiten caracterizar, clasificar y categorizar los trastornos funcionales gastrointestinales, de esta manera determinar diferentes subtipos y así ofrecer distintas opciones terapéuticas.

Criterios diagnósticos: dolor abdominal recurrente (que es el síntoma predominante) al menos un día por semana, en promedio, en los últimos 3 meses, asociado a 2 o más de los siguientes criterios:

Criterios diagnósticos de Roma IV del SII

1. Relacionado con la defecación
2. Asociado a cambios en la frecuencia de las deposiciones
3. Asociado a un cambio en el aspecto (forma) de las deposiciones

Clasificación del SII de acuerdo al patrón predominante de evacuaciones

1. SII con estreñimiento (SII-C): > 25% de las veces las evacuaciones tienen heces con forma tipo 1 o 2 de Bristol, y menos de una cuarta parte heces con forma 6 o 7
2. SII con diarrea (SII-D): > 25% de las veces las evacuaciones tienen heces con forma tipo 6 o 7 de Bristol, y menos de una cuarta parte de las heces con forma 1 o 2
3. SII mixto (SII-M): > 25% de las evacuaciones con heces con forma 1 o 2 de Bristol, y más de una cuarta parte con forma 6 o 7
4. SII inclasificable: paciente que cumple criterios de SII pero que no coincide con ninguno de los tres subtipos descritos

Clasificación de Child-Pugh

Es usado ampliamente para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis. La clasificación se correlaciona con la sobrevida a 1 y 2 años: Clase A 100% y 85%; Clase B 80% y 60%; Clase C 45% y 35%, respectivamente. Tiene como limitaciones el uso de parámetros subjetivos (encefalopatía y ascitis) y por tener un “techo” y “piso” (ya que se le otorga el mismo puntaje por ej. a un paciente con bilirrubina de 4 mg/dl que a otro con 30 mg/dl).

Parámetro	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Encefalopatía	Ausente	Grado 1 a 2	Grado 3 a 4

Child A (5 a 6 puntos): enfermedad bien compensada; Child B (7-9 puntos): compromiso significativo funcional; Child C (10 a 15 puntos): enfermedad descompensada.

Clasificación de MELD

MELD es un *score* prospectivo que evalúa la severidad de la enfermedad hepática crónica y predice la sobrevida a tres meses. El rango de este *score* es 6 a 40. La aplicabilidad del MELD en pacientes con cirrosis incluye criterio para indicación de trasplante hepático y, pronóstico y tratamiento de hemorragia por várices, hepatitis alcohólica, resección quirúrgica de hepatocarcinoma y hepatitis fulminante. También es un buen predictor de mortalidad quirúrgica. Actualmente se ha validado el uso de MELD sodio para la priorización en la lista de trasplante.

Fórmula de escala de MELD, modificaciones de la UNOS al score y sitios web para calcular puntuación
Score = 9,57 Ln(Creat) + 3,78 Ln(Bili) + 11,2 Ln(INR) + 6,43
<p>Modificaciones de la UNOS (United Network for Organ Sharing):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cualquier valor de creatinina o INR inferior a 1 se fijará en 1 para evitar resultados con puntajes menores a 0. 2. El valor máximo de creatinina se fijó en 4 mg/dL, si el paciente tiene un valor superior a éste sólo se debe ingresar 4. 3. Los pacientes que se dializaron 2 o más veces durante la última semana se les asignará valor de creatinina igual a 4 mg/dL.
<p>Sitios Web para calcular puntuación:</p> <p>www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html</p> <p>www.hepatitis.cl/meld.htm</p> <p>http://www.higadograso.cl/calculadora-meld.htm</p>

Índice discriminador de Maddrey para hepatitis alcohólica

Utilizado para definir los pacientes con hepatitis alcohólica grave que se benefician con el tratamiento con corticoides (ID > 32), a diferencia de los pacientes con ID < 32 que tienen una baja mortalidad.

$$ID = (4,6 \times [\text{Tiempo protrombina (s) - control tiempo protrombina (s)}]) + (\text{bilirrubina total})$$

Modelo de Lille

Evalúa la sobrevida de pacientes con hepatitis alcohólica (HA) y se utiliza para definir la continuidad del tratamiento con corticoides en pacientes con HA grave. Se estableció un cutoff de 0,45, de manera que pacientes con *score* $\geq 0,45$ a 7 días de tratamiento con corticoides, no presentan beneficio en la sobrevida comparado con placebo, sugiriéndose la suspensión del tratamiento esteroideal. Fácil de utilizar, con parámetros de laboratorio de rutina al ingreso y al 7º día de tratamiento; el cálculo se realiza solo *online* www.lillemodel.com (programa diseñado para esto).

Criterios simplificados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI)

Parámetro	Discriminador	Puntaje
ANA o ASMA +	$\geq 1:40$	+1
ANA o ASMA +	$\geq 1:80$ o	+2
LKM +	$\geq 1:40$ o	+2
SLA	Positivo	+2
Nivel IgG	> Límite máximo normal > 1,1 x sobre el máximo normal	+1 +2
Histología hepática	Compatible con HAI Típica de HAI	+1 +2
Ausencia de hepatitis viral	No Sí	0 +2

ANA: anticuerpos antinucleares. ASMA: anticuerpos antimúsculo liso. LKM: anticuerpos anti liver/kidney microsomal. SLA: anticuerpo antisoluble liver antigen.

≥ 6 ptos.: HAI probable
 ≥ 7 ptos.: HAI definitiva

Este *score* simplifica los anteriores. Tiene 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.

Criterios Kings College para trasplante en insuficiencia hepática fulminante

Actualmente usado para evaluar la necesidad de trasplante en un paciente con IHF. Es fácil de calcular y de interpretar.

Insuficiencia hepática por acetaminofeno

PH < 7,3 (independiente del grado de encefalopatía)

o

Encefalopatía Grado III o IV y

Protrombina > 100 s y

Creatinina > 3,4 mg/dl

Todas las otras causas de insuficiencia hepática fulminante (IHF)

Protrombina > 100 s (independiente del grado de encefalopatía)

o

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 s

Clasificación revisada de Atlanta para pancreatitis aguda

En 2013 se publica una revisión de la clásica clasificación de Atlanta de pancreatitis aguda (PA), original de 1992. En esta revisión se define más claramente la severidad y los conceptos asociados a las complicaciones.

1. PA intersticial edematosa: inflamación aguda del parénquima pancreático y tejido peri-pancreático, sin necrosis reconocible en TC contrastado.

2. PA necrotizante: inflamación asociada a necrosis de parénquima pancreático y/o necrosis peripancreática en TC contrastado.

3. Colección líquida aguda peripancreática: Líquido peripancreático sin pared definida, asociado a PA edematosa intersticial sin necrosis peripancreática asociada. Aplica a colecciones dentro de 4 semanas desde el inicio de la PA y sin características de pseudoquiste.

4. Pseudoquiste pancreático: Colección líquida encapsulada con pared inflamatoria bien definida, usualmente fuera del páncreas, sin o con mínima necrosis. Ocurre a más de 4 semanas del inicio de la PA edematosa.

5. Colección necrótica aguda: colección con contenido variable de líquido y necrosis, sin pared definida, asociada a PA necrotizante. La necrosis puede incluir parénquima pancreático o tejido peripancreático.

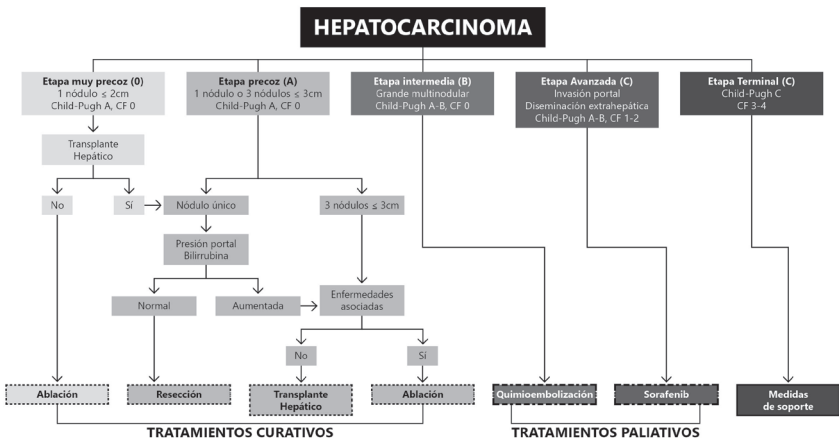
6. Necrosis amurallada (WON, walled-off necrosis): colección madura encapsulada de necrosis pancreática o peripancreática, que ha desarrollado una pared inflamatoria definida. Ocurre usualmente a más de 4 semanas del inicio de una PA necrotizante.

Severidad de PA:

1. PA leve: sin falla de sistemas, y sin complicaciones locales o sistémicas.
2. PA moderadamente severa: falla orgánica que resuelve dentro de 48 horas y/o complicaciones locales o sistémicas sin falla orgánica persistente.
3. PA severa: falla orgánica persistente (duración > 48 horas).

Clasificación de *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* de carcinoma hepatocelular

Esta clasificación incluye factores tumorales, función hepática basal y funcionalidad del paciente para ubicarlo en las distintas etapas de la enfermedad, las cuales se relacionan con la sobrevida del paciente, determinando así cual es la conducta terapéutica más apropiada.



Referencias

1. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut 1999;45:172-180.
2. Alvarez Herrero L, Curvers WL, van Vilsteren FG, et al. Validation of the Prague C&M classification of Barrett’s esophagus in clinical practice. Endoscopy 2013;45(11):876-882.
3. Cortés P. Clasificación de Forrest. Gastroenterol latinoam 2010;21:59-62.
4. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. Lancet 2000;356:1318-1321.
5. Rollan A, Cortés P, Calvo A, et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. Rev Med Chile 2014;142:1181-1192.

6. Švajdler M, Daum O, Rychlý B. Diagnosing Celiac Disease: Role of the Pathologists. *Int J Celiac Dis* 2014;2:70-75.
7. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
8. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48
9. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-1407.
10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60:646-649.
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-470.
12. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978;75(2):193-199.
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(6):1348-1354.
14. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-176. doi: 10.1002/hep.22322.
15. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97(2):439-445.
16. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
17. Díaz LA. Clasificación *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) de carcinoma hepatocelular *Gastroenterol. latinoam* 2015;26(1):63-68.

DIARREA CRÓNICA

Dra. Paulina Canales R.

Introducción

La enfermedad diarreica sigue siendo una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. En el año 2016 se estimó que 446.000 niños menores de 5 años y 694.000 adultos mayores de 70 años murieron a causa de enfermedades diarreicas.

La diarrea crónica constituye un problema frecuente, afecta aproximadamente al 5% de la población mundial, en el niño su etiología es variada y depende de la edad de inicio.

En Chile, no se dispone de datos recientes de esta condición como problema global, de acuerdo con datos no publicados constituye la 4.^a causa de referencia al subespecialista (Unidad de Gastroenterología Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés).

Intolerancia a lactosa y alergia alimentaria, dos causas frecuentes de diarrea crónica afectan a 42% y 4,95% de la población, respectivamente, según estudios nacionales.

Definición

La Organización Mundial de la Salud define diarrea como 3 o más evacuaciones líquidas en un período de 24 h. Esto significa un volumen de deposiciones mayor a 10 g/K/día en menores de 2 años y 200 g/día en niños mayores y adolescentes. Es importante enfatizar que la consistencia y volumen de las deposiciones son más importantes que la frecuencia.

Se considera aguda cuando su duración es menor a 14 días y crónica cuando supera los 30 días. En países subdesarrollados o de bajos ingresos, donde las etiologías infecciosas son muy prevalentes, se agrega a lo anterior el concepto de diarrea persistente como aquella que dura más de 14 días.

Fisiología y fisiopatología

La digestión y absorción de agua y nutrientes corresponde a un proceso regionalizado y eficiente que ocurre a través del tracto gastrointestinal, en el que participan glándulas anexas (salivales, páncreas e hígado) y el epitelio intestinal (enterocito). La digestión corresponde a reacciones químicas y enzimáticas, que reducen los alimentos a pequeñas moléculas aptas para ser absorbidas por los enterocitos.

A nivel luminal se liberan enzimas secretadas por glándulas salivales, gástricas y pancreáticas o por enzimas presentes en el ribete en cepillo del enterocito (principalmente disacaridasas y peptidasas).

La absorción corresponde al proceso a través del cual las moléculas resultantes de la digestión son transportadas a través del epitelio intestinal hasta la sangre o linfa. Los mecanismos involucrados en este proceso son transporte activo, facilitado y difusión

pasiva. Tanto el proceso de digestión como absorción ocurren fundamentalmente en el intestino delgado.

Varios nutrientes son absorbidos en regiones específicas del intestino delgado, los iones divalentes como calcio, fierro y vitaminas hidrosolubles se absorben a nivel duodenal, azúcares y grasas en yeyuno, y sales biliares y vitamina B12 en íleon terminal.

Por otra parte, en colon se absorbe fundamentalmente agua y electrolitos, que no fueron absorbidos en intestino delgado, también se recuperan hidratos de carbono, a través de la metabolización a ácidos grasos de cadena corta, por la microbiota residente.

Las enfermedades que afectan al páncreas exocrino producen mala digestión de las grasas por falla en la producción y/o excreción de lipasas, de la misma manera que los síndromes colestásicos afectan la digestión de grasas por disminución de las sales biliares.

En otros escenarios, la ausencia o alteración de enzimas o transportadores presentes en el epitelio intestinal es responsable del cuadro diarreico.

Por último, una motilidad normal depende de una regulación integrada, tanto del sistema nervioso central como autónomo, a través de la acción de diversos neurotransmisores y hormonas gastrointestinales, así como también la interacción del microbiota residente. De manera tal que un trastorno de motilidad se puede expresar como diarrea y dolor abdominal.

En resumen, el principio fundamental por el cual se produce un cuadro diarreico es la absorción incompleta, desde el lumen intestinal de nutrientes, agua y electrolitos o por secreción aumentada de electrolitos desde el epitelio intestinal, de cualquier forma se genera un poder osmótico que retiene agua en el lumen intestinal.

De acuerdo a esto existen tres mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales se produce un cuadro diarreico.

Osmótico

Resulta de la presencia de nutrientes o solutos no absorbidos, los cuales generan un gradiente osmótico. Sin embargo, debido a que la mayoría de los mecanismos incluyen un poder osmótico, algunos prefieren introducir el concepto de *diarrea inducida por la dieta*, que se caracteriza por un gap osmótico elevado (> 100 mOsm) que cede con el ayuno. Ejemplo característico de este mecanismo es la intolerancia a carbohidratos.

Secreto

Resulta de la secreción activa de iones desde el epitelio intestinal, lo cual genera un flujo de agua hacia el lumen intestinal. Se caracteriza por un bajo gap osmótico (< 50 mOsm), debido a que no comprende todos los mecanismos involucrados, como diarreas causadas por el déficit de absorción de sodio a nivel intestinal. Se considera un término más apropiado describirlas como *diarrea relacionada con el transporte de electrolitos*, no cede en relación al ayuno. Ejemplo de este mecanismo es la clorhidrorrea congénita.

Mixtas

Son aquellas con gap osmóticos intermedios (50-100 mOsm) y que comprenden los dos mecanismos y explican la mayoría de los cuadros diarreicos.

Cabe mencionar que los trastornos de motilidad propiamente tales, como la hiperpermotilidad, se asocian a menor tiempo de contacto del nutriente, tanto con enzimas digestivas como la superficie intestinal y, por lo tanto, menor absorción y diarrea. Éste es el mecanismo implicado en la diarrea crónica funcional propia del niño pequeño.

Tal como se mencionó anteriormente, en pediatría las causas varían según la edad de presentación, las que debutan antes de los 6 meses tienden a ser problemas más severos y se asocian frecuentemente a compromiso del estado nutricional; a continuación, se muestran las causas según mecanismo fisiopatológico involucrado y según la edad de presentación (Tablas 1 y 2).

Evaluación clínica y orientación diagnóstica

La evaluación clínica de un niño con diarrea crónica debe ser sistematizada, debe incluir historia clínica detallada, examen físico, evaluación nutricional y exámenes de laboratorio según la sospecha diagnóstica. Además, cabe mencionar que se debe determinar si corresponde a un cuadro diarreico, ya que no es infrecuente que los cuidadores interpreten episodios de incontinencia fecal como diarrea.

Anamnesis

Debe incluir la edad de inicio, si se gatilló con cambios alimentarios tales como término de lactancia materna, introducción o cambio de fórmula láctea, inicio de la

Tabla 1. Causas según mecanismo fisiopatológico

<p>Insuficiencia pancreática</p> <p>Fibrosis quística</p> <p>Síndrome de Schwachman Diamond</p>	<p>Alteraciones anatómicas o quirúrgicas</p> <p>Síndrome de intestino corto</p> <p>Linfangectasia intestinal</p> <p>Enfermedad de hirschsprung</p>
<p>Disfunción hepatobiliar</p> <p>Atresia de vía biliar</p> <p>Colestasia de otras causas</p> <p>Malabsorción de sales biliares</p> <p>Sobrecrecimiento bacteriano</p>	<p>Inflamatorias</p> <p>Colitis ulcerativa</p> <p>Enfermedad de Crohn</p> <p>Colitis indeterminada</p>
<p>Malabsorción de hidratos de carbono</p> <p>Malabsorción de lactosa primaria y secundaria</p> <p>Déficit de transportador glucosa-galactosa</p> <p>Deficiencia congénita de sucrasa-isomaltasa</p> <p>Malabsorción fructosa</p>	<p>Infecciosas</p> <p>Giardiasis</p> <p><i>Cryptosporidium</i></p> <p>Enteritis de causa viral o bacteriana</p>
<p>Enteropatías</p> <p>Enfermedad celíaca</p> <p>Alergia alimentaria</p> <p>Enfermedad por inclusión vellositaria</p> <p>Enteropatía autoinmune</p>	<p>Trastorno de motilidad</p> <p>Síndrome de pseudoobstrucción intestinal</p> <p>Diarrea crónica inespecífica</p>
	<p>Misceláneas</p> <p>Síndrome posenteritis</p> <p>Abetalipoproteinemia</p> <p>Inmunodeficiencias</p> <p>Acrodermatitis enteropática</p>

Tabla 2. Causas según edad de presentación

<p>Menores de 6 meses</p> <p>Síndrome posenteritis Fibrosis quística Alergia alimentaria Inmunodeficiencias Enteropatías congénitas Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio precoz Síndrome de intestino corto</p>
<p>Mayores de 6 meses y preescolares</p> <p>Síndrome posenteritis Alergia alimentaria Enfermedad celíaca Intolerancia a disacáridos Tumores Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio precoz Diarrea crónica inespecífica Giardiasis</p>
<p>Escolares</p> <p>Enfermedad celíaca Enfermedad inflamatoria intestinal Intolerancia a disacáridos Síndrome de intestino irritable Tumores</p>

alimentación complementaria, consumo de jugos o bebidas azucaradas, exposición reciente a tratamientos antibióticos, si fue de inicio brusco o gradual.

Características de las deposiciones, explosivas, aceitosas, con sangre y mucosidad, presencia de dolor abdominal y síntomas extradigestivos como aftas, dolor articular, *rush* cutáneo, síntomas respiratorios concomitantes (rinitis, cuadros de obstrucción bronquial) frecuentes en cuadros de origen alérgico, antecedente de cirugías abdominales.

Entre los antecedentes familiares es importante precisar la presencia de enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, intolerancia a lactosa y atopia de cualquier tipo (respiratoria o cutánea).

Examen físico

Es fundamental evaluar el desarrollo pondoestatural mediante las curvas de crecimiento, si hubo caída o detención en relación con el inicio del cuadro diarreico, analizar la presencia de signos carenciales como atrofia glútea, distensión abdominal, edemas, palidez, piel seca, presencia de signos de atopia (piel seca o enrojecida), presencia de úlceras bucales, masas tiroideas, distensión abdominal, circulación colateral,

hipocratismo digital, examen de la región perianal en búsqueda de fisuras, fistulas y abscesos perianales. Observar las características de las deposiciones según lo referido por los padres o mediante imágenes (fotografías aportadas por los cuidadores).

Laboratorio

Debido a la gran gama de etiología, el estudio desde el punto de vista de laboratorio debe ser de acuerdo con la sospecha clínica, se puede dividir en laboratorio general y específico.

Laboratorio general

- *Hemograma y VHS* observar presencia de anemia, microcitosis, hipocromía, leucocitosis, trombocitosis, VHS elevada, neutropenia, linfopenia.
- *Perfil bioquímico*, albúmina, globulinas, glicemia y bilirrubina.
- *Estudio de coagulación*, presencia de hipoprotrombinemia orienta a déficit de vitamina K.
- *Parasitológico seriado de deposiciones* sospecha de Giardiasis.
- *Coprocultivo* con tinciones específicas para *Campylobacter*, *Yersinia* y *Cryptosporidium*.
- *Sustancias reductoras en deposiciones*, considerar la dieta y la edad del niño.
- *Orina completa y urocultivo*.
- *Film Array Gastrointestinal*, dependiendo del contexto clínico como por ejemplo pacientes inmunocomprometidos.

Laboratorio específico

De acuerdo a la orientación clínica y exámenes generales

- *Recuento de inmunoglobulinas A-G y M* (sospecha de inmunodeficiencia).
- *Elisa para VIH*.
- *Anticuerpos antitransglutaminasa y recuento de IgA* (sospecha de enfermedad celíaca).
- *Elastasa 1 fecal* (sospecha de insuficiencia pancreática, desde los 15 días de vida).
- *Test del sudor* (sospecha de fibrosis quística).
- *Calprotectina fecal* (sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal, no validada en menores de 4 años).
- *Test de aire espirado* (sospecha de intolerancia a disacáridos, limitado por la edad del niño).
- *Nivel plasmático de zinc* (sospecha de acrodermatitis enteropática).
- *Endoscopia digestiva alta y/o ileocolonoscopia* con biopsias, microscopía de luz, electrónica y tinción inmunohistoquímica; y test de lactasa en biopsia de duodeno, según orientación diagnóstica.

- *Estudio genético* útiles en el grupo de etiologías que se inician antes de los 3 meses de vida, es posible la identificación específica de las mutaciones genéticas que codifican diversos transportadores presentes en la membrana apical, como por ejemplo, SLC5A1 para déficit del transportador glucosa-galactosa o secuenciación de exoma completo, disponibles en nuestro medio, pero limitados por su alto costo.
- *Estudio genético* del polimorfismo del nucleótido determinante de la persistencia o no persistencia de la actividad de lactasa, también disponible en nuestro medio.

Tratamiento

El tratamiento dependerá de la etiología, se recomienda no suspender la lactancia materna, no realizar introducción de alimentos nuevos, no realizar exclusiones dietarias injustificadas, como por ejemplo gluten, que además pueden contribuir a un mayor deterioro de la condición nutricional, evitar el exceso de jugos y bebidas azucaradas. Evitar el empleo de antibióticos e inhibidores de peristaltismo.

Conclusión

En el niño, la diarrea crónica comprende un grupo heterogéneo y variable de causas, dependientes de la edad. En los últimos años hemos experimentado mejoría en las técnicas diagnósticas debido a la disponibilidad de estudios endoscópicos desde los primeros días de vida y estudios genéticos, lo que ha permitido determinar diagnósticos más precisos y, por ende, un enfoque terapéutico precoz y oportuno.

Referencias

1. GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaboration. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018;1211-1228.
2. Lawrence R, Schiller, Darrell S. Pardi and Joseph H. Sellin. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017;15:182-193.
3. Cruchet S, Cornejo V, Caichac A, Gotteland M. Prevalencia de Hipolactasia en escolares de la Región Metropolitana. *Rev Chil Nutr* 2013;4(3):256-261.
4. Cruchet S. Alergia Alimentaria. *Rev Chil Nutr* 2018 n° 2, Editorial.
5. Johnston BC, Shamseer L, da Costa BR, Tsuyuki RT, Vohra S. Measurement issues in trials of pediatric acute diarrheal diseases: a systematic review. *Pediatrics* 2010;126:e222-e231.
6. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, et al; PediCODE Consortium. Advances in evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology* 2018;154(8):2045-2059.
7. Thiagarajah JR, Martin GM. Approach to Chronic Diarrhea in neonates and young infants (< 6 months). www.uptodate.com 2021.

8. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients*. 2016;8(3):157.
9. Ramos Boluda E, Sarria Osés J, Acuña Quirós MD, Álvarez Coca J. Diarrea crónica. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPA-AEPED.
10. Canales P, Alliende F. Diarrea Crónica en el niño. *Rev Chil Pediatr* 2012;83(2):179-184.

ENFERMEDAD CELÍACA Y OTRAS REACCIONES ADVERSAS AL TRIGO

Dras. Mónica Villanueva Ch. y Yalda Lucero Á.

Introducción

El gluten y otras prolaminas relacionadas son proteínas complejas que se encuentran en el trigo, centeno y cebada y tienen una alta concentración de glutamina y residuos de prolina. La mecanización de la agricultura, el uso de pesticidas y fertilizantes basados en nitrógeno, así como modificaciones genéticas han hecho que la producción del trigo tenga cada vez mayor contenido de gluten y el incremento del consumo de este tipo de trigo podría ser el responsable del aumento global en la prevalencia de trastornos asociados a la ingesta de gluten, que actualmente se estima en hasta 5% de la población.

Los trastornos asociados a la ingesta del gluten y proteínas relacionadas incluyen: enfermedad celíaca (EC), alergia al trigo (AT) y sensibilidad no celíaca al trigo (SNCT) (Tabla 1).

Enfermedad celíaca

Definición

Proceso autoinmune gatillado por el gluten y prolaminas relacionadas, en personas genéticamente predispuestas y que se caracteriza por una enteropatía inflamatoria de intensidad variable, con síntomas gastrointestinales o sistémicos, presencia de autoanticuerpos específicos y cuyo tratamiento es la exclusión estricta del gluten, de por vida.

Prevalencia

Se estima en 1%-2% en la población general y 0,3%-2,9% en niños. En Chile, la Segunda Encuesta Nacional de Salud estimó una prevalencia de 0,6%-0,8%.

Etiopatogenia

En personas genéticamente susceptibles, la exposición a los péptidos de gliadina derivados de la digestión incompleta del gluten de la dieta produce cambios en la superficie del epitelio y lámina propia a través de mecanismos inmunomediados, tanto del sistema inmune innato como el adaptativo. También la microbiota podría jugar un rol en la modulación de la respuesta inmune. La gliadina atraviesa el epitelio alcanzando la lámina propia, donde es deamidada por la transglutaminasa y endocitada por células presentadoras de antígenos. Los péptidos de gliadina deamidada tienen mayor afinidad por las moléculas de presentación antigénica HLA DQ2 y DQ8, lo que aumenta la eficiencia de la activación de linfocitos T, con la consiguiente liberación de citoquinas y daño tisular. Paralelo a esto, se activa el epitelio y linfocitos intraepiteliales que contribuyen al daño tisular. Por otra parte, se activan linfocitos que producen autoanticuerpos utilizados como marcadores en el proceso diagnóstico de EC.

Tabla 1. Comparación de características demográficas, clínicas y laboratorio de patologías relacionadas con gluten y trigo

	Enfermedad celíaca	Alergia al trigo	Sensibilidad no celíaca al trigo
Prevalencia	1%	1%	No conocida
Comienzo de síntomas	Días a semanas	Minutos a horas	Horas a días
Patogénesis	Reacción autoinmune	Reacciones IgE mediadas y no IgE mediadas	Mecanismos inmunidad innata
Anticuerpos	TTGA/EMA	IgE trigo	Ninguna (50% AGA +)
Enteropatía	Casi siempre presente	Ausente	Ausente
Síntomas	Intestinal y extraintestinal	Intestinal y extraintestinal	Intestinal y extraintestinal
Complicaciones	A largo plazo, comorbilidades	No comorbilidades, anafilaxia	No conocida
HLA	95% HLA DQ2/DQ8	No restringida HLA DQ2/DQ8	50% HLA DQ2/DQ8
Diagnóstico	Anticuerpos/serología	IgE positiva y prick test trigo	Exclusión AT y EC Desafío gluten +
Tiempo DLG	De por vida	Mayor parte de vida	No conocido

Condiciones de riesgo para EC

- Riesgo genético: Familiares de primer grado con EC, Sd. Down, Sd. Turner, Sd. Williams.
- Otras condiciones autoinmunes: Diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, enfermedad hepática autoinmune, lupus, deficiencia IgA, artritis reumatoide.

Diagnóstico

Se basa en tres pilares: presentación clínica, serología y biopsia intestinal.

1. Cuadro clínico

Manifestaciones gastrointestinales: dolor abdominal, constipación refractaria a tratamiento habitual, distensión abdominal, náuseas o vómitos recurrentes, pérdida de peso o mal incremento ponderal, diarrea crónica, continua o intermitente.

Manifestaciones extraintestinales: anemia por deficiencia de hierro, aftas orales, pubertad retrasada, amenorrea, irritabilidad, fatiga crónica, artralgia o artritis crónica, disminución de la mineralización ósea (osteopenia u osteoporosis, fracturas a repetición), dermatitis herpetiforme, defectos en el esmalte dental, síntomas neurológicos (cefalea, neuropatía periférica, convulsiones, atrofia cerebelar, calcificación occipital, miositis, mielopatía, ataxia), síntomas psiquiátricos (ansiedad, ataques de pánico,

alucinaciones, depresión e incremento de conductas suicidas), hematológicos (anemia, trombocitosis), hipertransaminasemia.

Estudios en población chilena muestran que el síntoma más frecuente es la diarrea (55,5%), aunque 14,8% refiere constipación, seguido por distensión abdominal (31,6%) y dolor abdominal (21,9%). En relación con los síntomas extraintestinales, el retraso pondoestatural (40,6%), talla baja (20,7%) y anemia (12,3%) fueron los más frecuentes.

2. Serología

Es la herramienta más costo-efectiva y confiable para identificar personas con EC. Se deben solicitar junto a nivel de inmunoglobulina A (IgA) para validar su resultado. Los test serológicos dependen del consumo de gluten. La ingesta mínima para evitar falsos negativos es > 10 g de gluten por día, que equivale a 2 rebanadas de pan de trigo por un tiempo mayor o igual a 8 semanas.

- *Anticuerpos antitransglutaminasa tipo IgA (TTGA)*: es el test más apropiado como estudio inicial de EC, independiente de la edad. Los niveles de TTGA predicen lesión de mucosa por EC. Tienen sensibilidad de 96%-98% y especificidad de 88%-100%. Pueden elevarse transitoriamente por infecciones u otras condiciones autoinmunes y podría tener falsos negativos en dieta baja en gluten, enteropatía perdedora proteínas, uso de inmunosupresores o déficit de IgA.
- *Anticuerpos antiendomiso tipo IgA (EMA)*: es menos sensible, pero tiene una especificidad del 98%. La mayor dificultad es la variabilidad interobservador y el costo.
- *Anticuerpos antigliadina tipo IgA (AGA IgA)*: Poco sensible e inespecífico. Tiene positividad transitoria en un tercio de los pacientes expuestos de forma temprana al gluten y no es predictivo de EC. No se recomienda.
- *Anticuerpos antipeptidos de gliadina deaminada (DGP IgG)*: Tienen sensibilidad de 88% y especificidad 94%.
 - Paso inicial debiera ser tomar IgA total y TTGA, como tamizaje.
 - En pacientes con IgA sérica bajas se debe usar serología de tipo IgG (DGP, EMA o TTGA), como segundo paso.
 - Si el valor inicial de TTGA es menos de 3 veces el valor normal, debiera tomarse EMA, si EMA es negativo y no hay síntomas relevantes asociados a EC es aceptable observar al paciente y repetir serología 6 a 12 meses después.
 - Se debe realizar serología con TTGA como tamizaje en familiares de primer grado de pacientes con EC y otros grupos de riesgo.
 - En familiares asintomáticos el *screening* se realiza a los 3, a los 6 y ocasionalmente a los 9 años. La seroconversión después de los 9 años es excepcional.

3. Biopsias duodenales

Por endoscopia se deben tomar al menos 4 biopsias de duodeno distal (D2) y al menos 1 del bulbo duodenal, en paciente con dieta con gluten, que debieran ser analizadas por un patólogo con experiencia. Se utiliza la clasificación de Marsh-Oberhuber que evalúa la altura de la vellosidad y profundidad de la cripta. La atrofia

vellositaria no es específica y puede presentarse en enteropatía autoinmune, alergia alimentaria, enfermedad de Crohn, infecciones virales, bacterianas y parasitarias. Puede haber falsos negativos en EC con baja ingesta de gluten, errores de muestra y debido a orientación incorrecta de las biopsias.

Observaciones respecto al diagnóstico

- HLA DQ2-DQ8: Alto valor predictivo negativo. Tiene sensibilidad de 96% y especificidad de 54%. Los pacientes que no poseen estos haplotipos tienen baja probabilidad de desarrollar EC. No se requiere en pacientes con serología positiva (TTGA-EMA) y biopsias positivas.
- En pediatría puede plantearse el diagnóstico de EC sin biopsias cuando los niveles de TTGA son más de 10 veces el valor de corte del laboratorio y el resultado de EMA es positivo (teniendo niveles de IgA normales).
- Se recomienda control por nutricionista, hemograma, perfil hepático, cinética de hierro, hormonas tiroideas, calcio y vitamina D.

Tratamiento

La dieta libre de gluten (DLG) estricta y permanente es el único tratamiento validado. Logra la resolución de los síntomas, la resolución de la enteropatía y mantener el crecimiento y desarrollo óptimo del paciente. En Chile, para que un producto sea considerado libre de gluten debe tener menos de 5 ppm (mg/kg).

La exclusión completa del gluten de la dieta no es fácil ya que se encuentra en muchos alimentos procesados. Por esto es esencial la evaluación por nutricionista experta en el tema.

La DLG tiene riesgos de constipación, déficit de vitaminas y oligoelementos (especialmente hierro, folato, vitamina B, selenio y magnesio), alteración en la microbiota, trastornos alimentarios (neofobia alimentaria) y déficit de fibra. Los niños con DLG consumen menos carbohidratos complejos y fibra, más azúcares y grasas saturadas y más calorías totales, lo que los predispone al sobrepeso. La baja palatabilidad y alto costo de los alimentos comerciales sin gluten inducen a los pacientes a escoger alimentos con exceso de proteínas y de grasas. La dieta inicial debe considerar una dieta sin lactosa, ya que la intolerancia a este carbohidrato es común en estos pacientes, pero mejora con la recuperación de la mucosa. La EC puede producir malabsorción de vitaminas liposolubles A, D, E, K, ácido fólico y hierro. Deficiencia de tiamina, vitamina B6 y B12 son menos comunes. Niveles de ciertos minerales como magnesio, cobre, zinc y selenio pueden estar bajos también, dependiendo de la gravedad de la enfermedad e ingesta dietaria previa del paciente por lo que se debe considerar suplementar hasta mejorar las reservas y lograr mejoría de mucosa.

La no adherencia a DLG es muy común, particularmente en adolescentes, primera infancia y ante rechazo al diagnóstico. La ingestión de cantidades de gluten tan pequeñas como 50 mg/día podrían causar síntomas y cambios histológicos del intestino delgado, incluso en ausencia de síntomas, de modo que es importante mantener la DLG aún en circunstancias como viajes o comidas fuera de casa y educar en conceptos como contaminación cruzada, etiquetado nutricional o gluten oculto.

Seguimiento

Se observa una disminución progresiva de los síntomas y eventual normalización de los niveles de TTGA 12-24 meses después del inicio de DLG. Los pacientes con EC tienen mayor riesgo de otras enfermedades autoinmunes, como tiroiditis autoinmune, por lo que se sugiere monitorización al respecto. Los pacientes con EC que no siguen una DLG estricta tienen mayor riesgo de mortalidad y de linfoma intestinal. La aparición de obesidad en los pacientes celíacos sigue el patrón epidemiológico mundial por lo que se debe hacer seguimiento nutricional estricto.

Se debe hacer determinación de TTGA 3-6 meses después de iniciar la DLG, si está normal debiera realizarse un control anual, incluyendo control médico, nutricional y niveles de hormonas tiroideas y vitamina D. Si la TTGA es anormal o no desciende, control a los 3 meses y reevaluación de adherencia por nutricionista.

Alergia al trigo**Definición**

Reacción adversa mediada inmunológicamente y gatillada por las proteínas del trigo, que tiene componentes hidrosolubles como albúmina y globulina y los no hidrosolubles como glutenina y gliadina. La descripción clínica depende de los mecanismos fisiopatológicos involucrados, que pueden ser IgE mediado y/o no IgE mediado.

Prevalencia

0,5%-1%, siendo más frecuente a la edad pediátrica donde alcanza un *peak* a los 5,5 años (3-16 años).

Manifestaciones clínicas

Involucran síntomas digestivos, cutáneos o respiratorios.

A) Alergia al trigo mediada por IgE

Tras la ingesta de trigo se produce liberación de mediadores como histamina desde basófilos y mastocitos, lo que se asocia a manifestaciones inmediatas (minutos a horas posingesta).

- Gastrointestinales: dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, náuseas, vómitos o constipación.
- Piel: prurito, edema en labios o boca, dermatitis atópica.
- Respiratorias: asma, rinitis, estornudos, tos crónica.
- Circulatorias: angioedema y anafilaxia.
- Neurológicas: cefalea, mareos, migraña.
- Anafilaxia inducida por ejercicio trigo-dependiente: forma rara de presentación, gatillada por el consumo de trigo seguida de ejercicio (1-3 h posingesta). Incluye síntomas como prurito, angioedema, disnea, dolor torácico, síncope, cefalea, náusea, diarrea y disfonía.

B) Alergia al trigo no mediada por IgE

Son reacciones retardadas que aparecen varias horas o aún días posingesta de trigo. Sus manifestaciones incluyen vómitos, diarrea, cefalea o artralgias. Puede asociarse a otras alergias alimentarias y esofagitis o gastritis eosinofílica.

Diagnóstico

Lo fundamental es la sospecha clínica. En alergias mediadas por IgE se requiere medición de IgE total, prick test (sensibilidad y especificidad de 73%) y medición de IgE específica al trigo (sensibilidad de 73% y especificidad de 43%). El diagnóstico de confirmación ideal es un desafío doble ciego controlado con placebo, aunque en la práctica clínica se utiliza un desafío oral abierto. Este desafío está contraindicado en casos de anafilaxia.

Tratamiento

Consiste en la eliminación completa de productos que contengan trigo, idealmente con supervisión nutricional. Se debe considerar el uso de epinefrina en reacciones graves mediadas por IgE.

Evolución

En presencia de reacciones graves (anafilaxia) la dieta de eliminación debiera ser permanente, aunque algunos pacientes desarrollan tolerancia. En niños con síntomas predominantemente gastrointestinales, 20% alcanza tolerancia a los 4 años, 52% a los 8 años y 76% a los 18 años. Altos niveles persistentes de IgE específica a pesar de la dieta de eliminación indican persistencia de la alergia.

Sensibilidad no celiaca al trigo (SNCT)

Definición

Es una reacción adversa o intolerancia a las proteínas o carbohidratos del trigo caracterizada por una combinación variable de síntomas intestinales y extraintestinales que aparecen típicamente después de la ingesta de trigo y desaparecen rápidamente con su retiro, en personas en que se ha descartado EC y alergia al trigo.

Prevalencia

Estimada entre 0,6%-13% de la población.

Etiopatogenia

No aclarada. Se ha propuesto un rol relevante de la inmunidad innata. Más que el gluten, los responsables de esta condición serían otras proteínas como los inhibidores de tripsina-amilasa y algunos carbohidratos tipo FODMAPs (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*).

Manifestaciones clínicas

Son multisistémicas e inespecíficas, caracterizadas por una combinación variable de síntomas gastrointestinales y extraintestinales, compartidas por múltiples pato-

logías, especialmente los trastornos del eje cerebro-intestino (trastornos digestivos funcionales), lo que dificulta su interpretación. La latencia entre la ingesta de trigo y aparición de síntomas es a menudo corta, de pocas horas a días y en algunos casos de días a semanas.

- Síntomas gastrointestinales: distensión, dolor abdominal, cambio en la consistencia de deposiciones, pérdida de peso, diarrea, epigastralgia, náuseas, aerofagia, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, alteraciones en el ritmo intestinal, constipación.
- Síntomas extraintestinales: cefalea, fatiga crónica, dolor muscular, artralgias, eczema, anemia, ansiedad, úlceras orales y depresión.

Diagnóstico

El consenso de Salerno, el más aceptado, introdujo un algoritmo de dos pasos en el que los pacientes deberían mejorar sus síntomas en un período de seis semanas con DLG, seguido de un segundo período que requiere la recurrencia de los síntomas después de un desafío doble ciego, controlado con placebo, durante una semana, lo que dificulta sobremanera su aplicación clínica.

En la práctica, depende de una evaluación clínica de síntomas y exclusión de alergia al trigo y EC, mediante IgE específica o prick test negativos a trigo, TTGA negativa y biopsia de intestino normal. No se recomienda la determinación de HLA DQ2/DQ8 como herramienta diagnóstica. Pueden detectarse anticuerpos antigliadina (IgG-AGA) en aproximadamente la mitad de los casos, pero no son suficientes por sí solos para fundamentar el diagnóstico. La STNC no tiene un biomarcador, por lo que su diagnóstico es generalmente dudoso. Se debe considerar una prueba terapéutica con DLG y, posteriormente, una prueba de provocación oral, cuya interpretación es incierta si no es controlada por placebo. Cuando a los pacientes con sospecha de STNC se les realiza un desafío ciego con gluten contra placebo, como lo sugieren los criterios de Salerno, solo en el 22% se confirma el diagnóstico.

Tratamiento

Eliminación del trigo de la dieta. Aún no está claramente establecido cuán estricta debiera ser la dieta. La experiencia clínica sugiere que hay pacientes que pueden tolerar la contaminación cruzada sin consecuencias clínicas. Se debe realizar seguimiento cada 3 meses con nutricionista y se deben vigilar deficiencias de micronutrientes.

Evolución

No hay datos suficientes para saber si es una condición temporal o permanente en el tiempo.

Referencias

1. Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60(15):2606-2621.
2. Dale HF, Biesiekierski JR, Lied GA. Non-coeliac gluten sensitivity and the spectrum of gluten-related disorders: an updated overview. *Nutr Res Rev.* 2019;32(1):28-37.

3. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, Verma R. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(1):156-165.
4. Hujoei IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48(1):19-37.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(1):141-156.
6. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clin Proc* 2019;94(12):2556-2571.
7. Rubin JE, Crowe SE. Celiac Disease. *Ann Intern Med* 2020;172(1):ITC1-ITC16.
8. Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, et al. (2020a). An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterol* 2020;20(1): 258.
9. Villanueva M, Oyarzún A, Leyton B, et al. Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. *Nutrients* 2020;12(1):156.

Introducción

Cualquier respuesta anormal causada por un alimento o un componente alimenticio se denomina reacción adversa. Solo un pequeño porcentaje de la población presenta reacciones adversas a determinados alimentos, que van desde leves erupciones hasta reacciones alérgicas graves y/o anafilaxia. Estas reacciones pueden ser ocasionales e impredecibles a veces, o aparecer sistemáticamente en otros casos. Las reacciones adversas son causadas por mecanismos alérgicos y no alérgicos; su identificación y clasificación constituye una herramienta útil para orientar el diagnóstico y el manejo clínico. Las reacciones alérgicas son reacciones adversas a los alimentos basadas en reacciones inmunológicas, mientras que los fenómenos no inmunitarios se denominan intolerancia alimentaria. La intolerancia alimentaria puede deberse a limitaciones en la digestión o absorción de azúcares de la dieta, u otros factores como intoxicación alimentaria, aversión psicológica a un alimento. La incidencia de alergias, en particular alergias alimentarias, ha aumentado a nivel mundial durante las últimas décadas. El objetivo de este capítulo es revisar los conceptos actuales para diferenciar y diagnosticar correctamente las alergias alimentarias en lactantes y niños.

Fisiopatología

Mecanismos de alergia alimentaria

Ya durante el embarazo y en mayor medida después del nacimiento, el tracto digestivo y el tejido linfóide asociado al intestino (GALT) están expuestos a antígenos extraños. Esta exposición continúa durante toda la vida, presentando alimentos, microorganismos, polen y diversas sustancias químicas, incluidas las drogas, que no provocan reacciones adversas en la mayoría de las personas. La alergia alimentaria es causada por un alérgeno que desencadena reacciones inmunológicas que a menudo, pero no siempre, provocan la producción excesiva de anticuerpos IgE específicos, que estimulan la liberación de triptasa e histamina, produciendo síntomas característicos.

Es importante diferenciar entre sensibilización y alergia. La sensibilización es una respuesta inmune tras el contacto con un alérgeno, que da como resultado la generación de IgE específica dirigida contra este alérgeno. Después de un nuevo contacto con el alérgeno, puede no haber síntomas clínicos, reflejando una simple sensibilización al alimento o, en cambio, puede haber manifestaciones clínicas de una verdadera alergia alimentaria (Figura 1).

Alergias alimentarias mediadas por IgE

Shock anafiláctico o reacción anafiláctica

Reacción sistémica violenta que pone en peligro la vida. Se caracteriza por una variedad de síntomas que pueden incluir, p. ej.: hipotensión alcanzando *shock*,

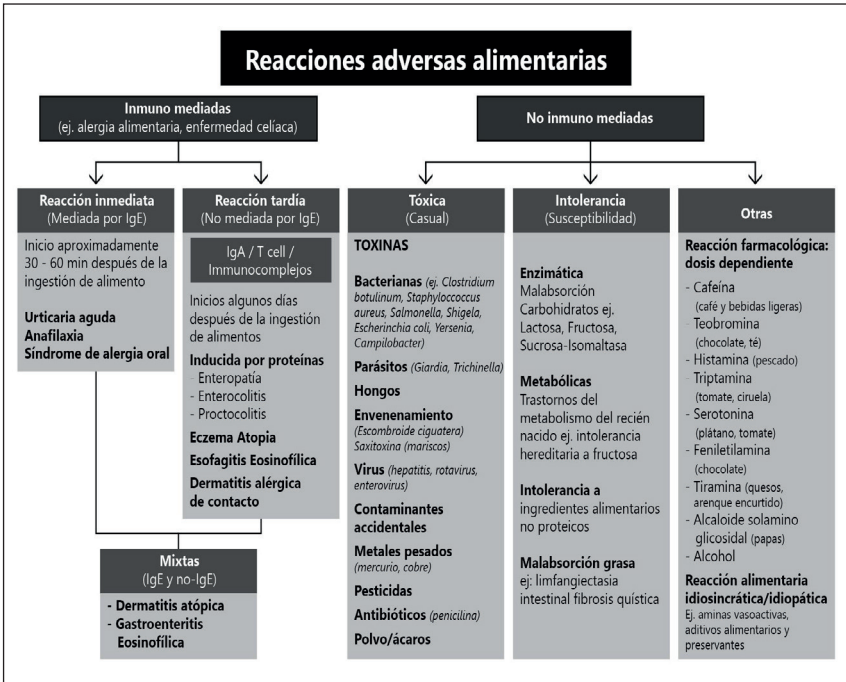


Figura 1. Reacciones adversas alimentarias.

espasmos bronquiales y función respiratoria comprometida, edema facial generalizado o edema de cavidad oral y laringe, y en algunos pacientes vómitos, diarreas y dolores cólicos.

Urticaria aguda y angioedema de piel y tejidos mucosos

El angioedema ocurre en combinación con episodios de urticaria y se caracteriza por áreas de edema subcutáneo no pruriginoso localizadas preferentemente en la cara, manos, genitales y nalgas, y también puede afectar la pared abdominal o vía aérea superior, particularmente la laringe. El edema de laringe representa una emergencia médica que requiere una evaluación y tratamiento rápidos. Estas reacciones suelen producirse por ingestión o inhalación de alérgenos, pero en algunos casos también se ha observado causalidad por exposición a alérgenos a través de la piel.

Síndrome de alergia oral

Forma de alergia localizada con aparición de edema en labios, boca y faringe, típicamente por contacto con algunas frutas o verduras frescas, pero también con polenes.

Alergia gastrointestinal inmediata

Manifestación de anafilaxia que puede manifestarse minutos u horas después del contacto con el antígeno causante. Pueden presentarse una variedad de síntomas que incluyen edema de labios, lengua o faringe, vómitos explosivos, dolor epigástrico difuso o cólico o diarrea.

Manifestaciones de alergia alimentaria por mecanismos mixtos*Dermatitis atópica*

El eccema atópico es una enfermedad pruriginosa crónica, recurrente, que en aproximadamente un tercio de los casos puede estar asociada con una sensibilización alérgica a los alimentos. Una función de barrera epidérmica alterada puede aumentar la susceptibilidad a la sensibilización alérgica a los alimentos y otros alérgenos a través de la piel. Por ejemplo, un padre que ha tocado queso y luego toca al bebé puede exponer la piel del bebé a los alérgenos de la leche de vaca. Otros factores ambientales, como irritantes y microorganismos, también pueden desencadenar la gravedad del eccema.

Esofagitis eosinofílica

En los lactantes, la esofagitis eosinofílica se asocia con vómitos, reflujo gastroesofágico profuso que es refractario al tratamiento postural y dolor abdominal; en niños en edad preescolar y escolar puede haber dolor retroesternal. La disfagia de considerable intensidad también puede aparecer en niños mayores. Los hallazgos endoscópicos se caracterizan por pliegues mucosos elevados y circulares y surcos longitudinales llamados traquealización. La mucosa esofágica está enrojecida pero no ulcerada, y la histología muestra aumento de eosinófilos.

Gastroenteritis eosinofílica

Los síntomas dependen del segmento del tracto gastrointestinal afectado; puede haber dolor abdominal o diarrea debilitante. La biopsia muestra infiltración eosinofílica, a veces escasa y otras profusa.

Alergias alimentarias mediadas por células***Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPRIES)***

Es una reacción alérgica retardada a las proteínas alimentarias, generalmente sin IgE específica elevada, que puede causar vómitos o diarrea y, en algunos casos, puede progresar a deshidratación y *shock*. Una manifestación generalmente leve puede ocurrir en bebés amamantados que presentan vetas de sangre mezcladas con moco en las heces. Los lactantes afectados generalmente mantienen un buen estado general, aumentan de peso normalmente y no muestran síntomas sistémicos.

Dermatitis de contacto

Reacciones alérgicas mediadas por células a los haptenos presentes en algunos alimentos, ya sea de forma natural o añadidos durante el procesamiento industrial.

Se caracteriza por lesiones pruriginosas con eritema, pápulas, vesículas y edema. La urticaria de contacto puede tener o no una base inmunitaria mediada por IgE.

Intolerancia alimentaria

La intolerancia a los alimentos se manifiesta sin involucrar directamente al sistema inmunológico, por ejemplo, debido a una digestión o absorción limitada de un azúcar de la dieta. Los disacáridos dietéticos como la sacarosa, lactosa o maltosa son hidrolizados por disacaridasas localizadas en las microvellosidades intestinales, incluyendo sacarasa-isomaltasa, lactasa-prolisina hidrolasa y maltasa-glucoamilasa. Estas enzimas se expresan en la punta de las vellosidades y, por tanto, la atrofia de las vellosidades da como resultado una expresión de enzimas reducida; también las variantes genéticas pueden inducir una actividad de disacaridasa baja o nula. La hidrólisis reducida induce malabsorción de disacáridos que, dependiendo de la gravedad y la cantidad de ingesta dietética de disacáridos, puede provocar heces blandas o líquidas, diarrea y aumento del meteorismo y la flatulencia porque la microbiota colónica fermenta los azúcares malabsorbidos y produce principalmente hidrógeno y metano.

Diagnóstico de alergia e intolerancia alimentaria

La obtención de una buena historia clínica y un examen minucioso del niño es un paso esencial en la evaluación diagnóstica de los trastornos inducidos por los alimentos. En casos de anafilaxia o clara reacción de tipo inmediata, se debe probar la IgE específica para el alérgeno alimentario sospechoso e iniciar una dieta de eliminación terapéutica. En otros casos, se debe iniciar una dieta de eliminación diagnóstica que dure 1-2 semanas en los casos con reacciones (p. ej.: vómitos, eccema atópico) o 2-4 semanas con síntomas tardíos (p. ej.: diarrea crónica, estreñimiento). Si no se logra una mejoría con una dieta de eliminación implementada adecuadamente, se puede excluir la alergia alimentaria. Si los síntomas mejoran, una prueba de provocación oral estandarizada es obligatorio para establecer la causalidad y justificar la carga de una dieta de eliminación duradera (Figuras 2 y 3). Es preferible un desafío controlado con placebo doble ciego en casos más allá de la infancia, particularmente con retraso y síntomas inespecíficos

Pruebas diagnósticas de alergia alimentaria

IgE específica

La IgE específica elevada con valores $> 0,35$ kUA/L indican un resultado positivo débil y se considera que refleja la sensibilización frente al alérgeno alimentario respectivo, pero no establece por sí mismo el diagnóstico de una reacción alérgica o su relevancia clínica; el valor predictivo positivo de la IgE específica elevada es sólo alrededor del 50%. Asimismo, una prueba de IgE específica negativa no excluye

una reacción alérgica a un alimento. Las pruebas repetidas no siempre reproducen los resultados; sin embargo, los resultados de las pruebas concordantes aumentan el valor predictivo. La concordancia entre la historia clínica y los resultados de las pruebas de IgE aumenta la probabilidad de una alergia. Un historial de una reacción anafiláctica u otra reacción fuerte e inmediata a un alimento específico junto con una IgE específica marcadamente elevada contra los alérgenos alimentarios respectivos hacen que sea muy probable una alergia alimentaria. En los lactantes con alergia a las proteínas de la leche de vaca, la presencia de IgE específica marcadamente elevada contra las proteínas de la leche de vaca hace que sea menos probable que la reintroducción temprana de la proteína de la leche de vaca sea tolerada nuevamente y puede justificar una mayor duración de la dieta de eliminación.

Pruebas de punción cutánea (SPT)

Detectan hipersensibilidad mediada por IgE específica de tejido, con desgranulación de mastocitos en aproximadamente dos horas. El desarrollo de una protuberancia, roncha o halo con un diámetro $> 3\text{-}4$ mm es indicativo de una reacción positiva. De manera similar a las pruebas de IgE específicas, las SPT positivas indican sensibili-

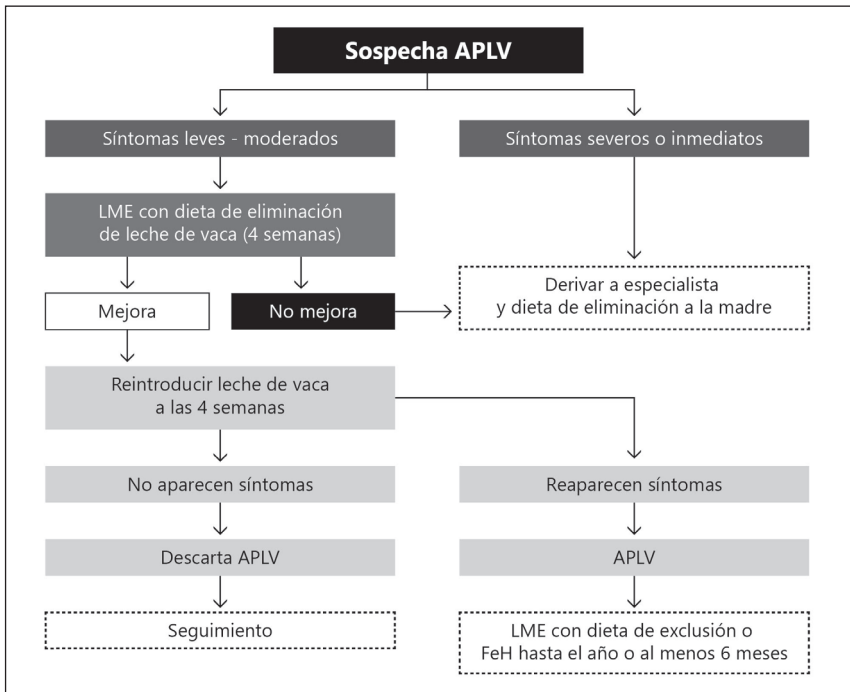


Figura 2. Algoritmo para diagnóstico y manejo de lactante con sospecha APLV alimentado con lactancia materna exclusiva.

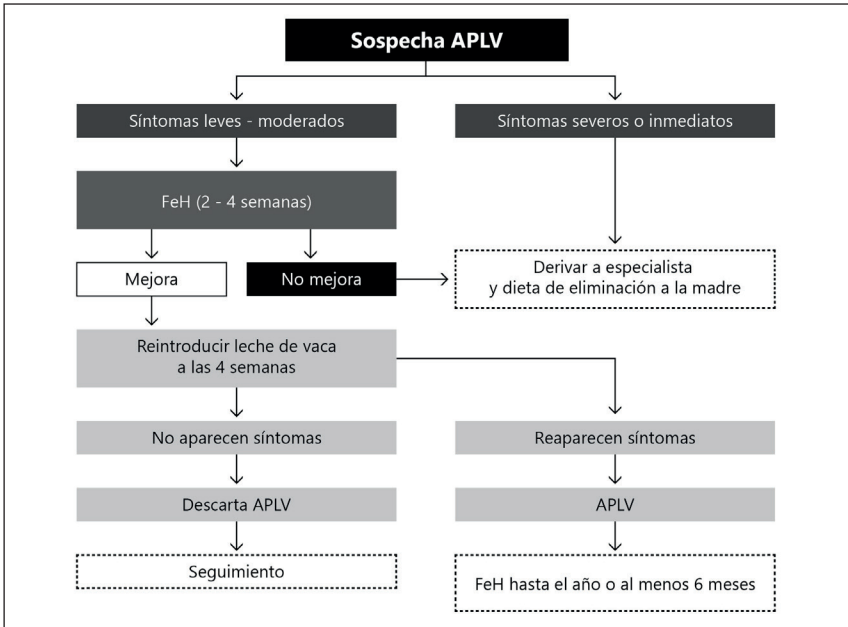


Figura 3. Algoritmo para diagnóstico y manejo de lactante con sospecha APLV alimentado con fórmula. Algoritmos para el diagnóstico y manejo de la alergia proteína leche de vaca (APLV) en lactantes alimentados con leche materna exclusiva (LME) o fórmula; LM = Lactancia materna; FeH = fórmula extensamente hidrolizada.

zación y aumentan la probabilidad de una alergia, pero no establecen el diagnóstico por sí mismas.

Test de parche cutáneo

Las pruebas de parche reflejan respuestas inmunológicas tardías, incluidas aquellas no mediadas por IgE. Una primera lectura se realiza después de 48 h, y una segunda lectura se puede realizar a las 72-96 h, con unas placas o vesículas rojas/rosadas elevadas que indican una reacción positiva. La prueba del parche no ha sido generalmente aceptada como un método de diagnóstico confiable debido a la falta de estandarización y de datos firmes que indiquen su valor predictivo.

Pruebas de diagnóstico de intolerancia alimentaria

De manera similar al diagnóstico de alergia alimentaria, el diagnóstico de intolerancia alimentaria se basa en la historia clínica, el examen físico del niño y la eliminación y reexposición al alimento o componente alimentario sospechoso.

Las pruebas de hidrógeno en el aliento pueden respaldar el diagnóstico de intolerancia al azúcar. Después de la ingesta oral de una cantidad definida de lactosa, fructosa o sacarosa, la concentración de hidrógeno en el gas exhalado se mide regularmente durante 1-3 h. En casos de malabsorción de carbohidratos (así como sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado), la fermentación bacteriana del azúcar conduce a una mayor formación de hidrógeno que se absorbe y exhala al respirar.

Tratamiento dietético de la alergia alimentaria

El tratamiento de la alergia alimentaria se basa en la eliminación completa del antígeno responsable de la dieta, y en pacientes muy sensibles también en evitar la exposición a través de la piel o del tracto respiratorio. La familia y el paciente, según la edad, deben recibir una formación exhaustiva. Los niños que siguen dietas de eliminación durante períodos más prolongados corren el riesgo de ingestas inadecuadas, y el riesgo es mayor con una mayor cantidad de alimentos eliminados. Por lo tanto, se recomienda el asesoramiento dietético profesional y la capacitación práctica por parte de un nutricionista pediátrico experimentado.

Tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV)

Para bebés y niños pequeños con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), todos los alimentos con contenido obvio u oculto de proteína de leche deben eliminarse por completo. Los componentes de leche en los alimentos pueden etiquetarse con diferentes términos, p. Ej. suero, sólidos lácteos, caseína lactoalbúmina o lactoglobulina. La primera opción para reemplazar la leche de vaca es una fórmula basada en proteínas ampliamente hidrolizadas. En una pequeña proporción de pacientes que no toleran estos productos, están indicadas fórmulas a base de mezclas de aminoácidos. Se pueden proporcionar productos con lactosa sin proteína de leche. Se deben evitar las leches de oveja, cabra, búfalo, yegua y burro debido a posibles alergias cruzadas. La fórmula a base de soja o arroz se puede usar en niños mayores de 12 meses. Con la introducción de la alimentación complementaria apropiada para la edad, se pueden proporcionar todos los alimentos complementarios, incluidos aquellos con alérgenos alimentarios típicos (por ejemplo, huevos de gallina, pescado, preparaciones de nueces), con la excepción de los alimentos que contienen proteína de leche (y potencialmente otros alérgenos a los que el niño ha reaccionado).

Reevaluación y desafío alimentario

La mayoría de los niños con APLV toleran la leche de vaca nuevamente durante la edad preescolar. Por lo tanto, se debe realizar un desafío con fórmula a base de leche de vaca, generalmente a la edad de 12 meses y al menos 6 meses después del

diagnóstico de APLV. En niños con manifestaciones agudas graves o valores de IgE específica muy altos en el momento del diagnóstico, se puede considerar retrasar el momento de la primera provocación. Si el niño continúa reaccionando, se pueden realizar más desafíos cada 6 meses. En niños con formas moderadas y graves, la prueba de provocación debe realizarse bajo la supervisión de un pediatra experimentado.

Los sujetos alérgicos a otras proteínas alimentarias también deben ser reevaluados periódicamente, p. Ej. a intervalos de un año, según el alimento causante y la gravedad de sus reacciones. Las alergias a otros alimentos como el huevo, la soja, el arroz y el trigo pueden desaparecer con el tiempo, mientras que las alergias al maní, el pescado y los mariscos tienen menos probabilidades de hacerlo.

Referencias

1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.
2. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients*. 2019;11(7):1684. doi: 10.3390/nu11071684.
3. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: A practice parameter update 2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-1025.e43. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.013.
4. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup. Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966. Epub 2017. Feb 4. PMID: 28167094.
5. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J* 2017;10:41. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0>.
6. Harvey L, Ludwig T, Hou AQ, et al. Prevalence, cause and diagnosis of lactose intolerance in children aged 1-5 years: A systematic review of 1995-2015 literature. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2018;27(1):29-46. <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.287946695859685>.
7. 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.
8. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-25.
9. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6 Suppl):S1-S58. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
10. Hammond C, Lieberman JA. Unproven Diagnostic Tests for Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):153-163. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.011. PMID: 29132671.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PEDIATRÍA

Dra. Colomba Cofré D.

Introducción

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un grupo de enfermedades que incluyen a la colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI). Se caracterizan por un curso crónico, que alterna períodos de crisis con períodos de remisión.

La EII en pediatría incluye a todos los niños menores de 17 años. Se denomina EII de inicio precoz cuando se presenta en niños menores de 10 años, EII de inicio muy precoz en menores de 6 años, EII infantil en menores de 2 años y EII neonatal en menores de 28 días. La edad de presentación más frecuente es la segunda década de la vida.

Epidemiología

El 20%-25% de los casos de EII se desarrolla en edad pediátrica y el 15% en menores de 6 años. Su incidencia ha aumentado en los últimos años a nivel mundial, siendo más frecuente en países desarrollados. No existen datos nacionales de incidencia y prevalencia.

Etiopatogenia

La etiología precisa de estas enfermedades es desconocida. Se plantea una interacción entre factores ambientales, inmunológicos y la microbiota intestinal en sujetos genéticamente predispuestos. Las EII en pediatría son mayoritariamente poligénicas. En un grupo de pacientes con EII de inicio muy precoz existe un defecto genético específico que causa la enfermedad, estas son las llamadas EII monogénicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de EII debe basarse en la historia, el examen físico, el laboratorio, el estudio endoscópico con histología y el estudio del intestino delgado, en caso de que sea pertinente. Es fundamental, en un comienzo, descartar infecciones entéricas bacterianas, incluyendo el *Clostridioides difficile*.

Manifestaciones clínicas

La **colitis ulcerosa (CU)** afecta de forma difusa la mucosa del colon. La inflamación, que es de carácter crónico, habitualmente compromete el recto y una extensión

variable del colon extendiéndose de manera continua hacia proximal, pudiendo llegar al ciego.

En niños, es más frecuente la pancolitis (70%), ya sea desde el inicio o progresando rápidamente desde una extensión inicial limitada (proctitis o colitis izquierda). Debido a que la extensión se asocia con la gravedad, la CU que se presenta en la infancia suele tener un fenotipo más grave.

La diarrea con sangre es el síntoma de presentación más habitual. Las evacuaciones líquidas pueden contener estriás de sangre o coágulos y varían en frecuencia dependiendo de la intensidad del cuadro. Además, se puede acompañar de dolor abdominal y síntomas proctálgicos (pujo, tenesmo y/o urgencia evacuatoria). Los síntomas generalmente se correlacionan con la extensión de la enfermedad, de manera que el sangrado rectal escaso e intermitente sugiere proctitis leve, mientras la urgencia defecatoria, tenesmo, dolor abdominal persistente, diarrea y pérdida de peso se correlacionan con CU extensa y grave.

La **enfermedad de Crohn (EC)** puede afectar cualquier parte del tracto digestivo. En pediatría el compromiso más frecuente es ileo-colónico y con menor frecuencia el colon de manera aislada (colitis de Crohn). La mitad de los pacientes pueden tener compromiso proximal, principalmente en el estómago o duodeno. La EC compromete la pared intestinal de manera transmural (desde la mucosa hasta la serosa) y la afectación intestinal es característicamente discontinua, pudiendo coexistir zonas de mucosa sana y enferma. Dado el compromiso transmural la EC puede fistulizarse. Por otro lado, la inflamación crónica puede originar estenosis, con obstrucción intestinal parcial o total. Es característica de la EC, aunque no siempre presente, la enfermedad perianal que incluye plicomas, abscesos, fisuras profundas y/o fistulas.

La EC puede asociarse a manifestaciones extraintestinales, que pueden afectar la piel (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), los ojos (epiescleritis, uveítis), huesos (osteoporosis) y articulaciones (artritis, artralgiás, sacroileitis, espondilitis), el hígado (elevación transitoria e inespecífica de transaminasas, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria en EC de colon) o el páncreas (pancreatitis).

Los síntomas dependen de las zonas del tracto digestivo comprometidas. Las molestias más frecuentes incluyen dolor abdominal y diarrea crónica. En caso de compromiso colónico la diarrea puede ser disintérica. Ocasionalmente puede haber disfagia o dolor retroesternal si existe compromiso esofágico, o bien náuseas, dolor epigástrico o vómitos en caso de compromiso gástrico. La presencia de vómitos en un paciente con EC debe alertar sobre la posibilidad de una obstrucción intestinal.

Si bien los síntomas gastrointestinales de la EC pediátrica son similares a los del adulto, existen manifestaciones que le son características: el retardo del crecimiento lineal y el retraso puberal. Entre los factores que contribuyen al retraso del crecimiento y el desarrollo puberal en la EC pediátrica destacan la desnutrición, el proceso inflamatorio en sí y el tratamiento con esteroides, entre otros. En cerca del 25% de los pacientes el retardo del crecimiento antecede a la aparición de otros síntomas y al diagnóstico.

Existen índices de actividad de las EII que permiten, entre otras cosas, determinar el tratamiento a seguir: **PUCAI** (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) y el **PCDAI** (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

1. Dolor abdominal Sin dolor Puede ser ignorado NO puede ser ignorado	0 5 10
2. Rectorragia Ausente Pequeño sangrado (< 50% deposiciones) Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones Sangrado abundante (> 50% deposiciones)	0 10 20 30
3. Consistencia deposiciones Formadas Parcialmente formadas Completamente desechas	0 5 10
4. Nº de deposiciones al día 0-2 3-5 6-9 > de 8	0 5 10 15
5. Deposiciones nocturnas Ausentes Presentes	0 10
6. Grado de actividad Sin limitación Restricción ocasional Restricción importante	0 5 10
PUCAI < 10 : Remisión PUCAI 10-34: Brote leve PUCAI 35-64: Brote moderado PUCAI > 65 : Brote grave	

El PUCAI se basa en parámetros clínicos, como son: número y consistencia de las deposiciones al día, presencia de sangre, deposiciones nocturnas, dolor abdominal y nivel de actividad diaria. Permite clasificar la CU en leve, moderada y grave.

El PCDAI ha sido el estándar de evaluación clínica de la EC durante los últimos 20 años. Sin embargo, es más complejo porque considera datos de laboratorio, la velocidad de crecimiento (no siempre disponible) y el examen perianal. Se han realizado esfuerzos en acortar o simplificar este índice, pero aún no existe una versión abreviada óptima que reemplace el índice original.

Alrededor del 10% de los pacientes con colitis por EII tiene una colitis “indeterminada” o “no clasificable”. El término “no clasificable” (IBDU en inglés) se aplica a pacientes con inflamación intestinal crónica en los que no se logra diferenciar entre CU y EC después de repetidas colonoscopías, biopsias o colectomía. A medida que la enfermedad evoluciona, muchas veces la diferencia se esclarece y se puede diagnosticar una u otra enfermedad, más frecuentemente reclasificándose hacia CU.

Tabla 2. PCDAI abreviado

Historia (durante 7 días)	
1. Dolor abdominal Leve: breve, no interfiere con actividades Moderado/severo: diario, mayor duración, afecta actividades, nocturno	5 10
2. Actividad, estado general Sin limitación actividad Ocasional, dificultad mantener actividades acordes a la edad Frecuente limitación actividad (muy bajo en relación con sus pares)	0 5 10
3. Deposiciones (por día) 0-1 deposición líquida sin sangre Hasta 2 semiformadas, poca sangre, 2-5 líquidas Abundante sangre, 2-6 líquidas o diarrea nocturna	0 5 10
Examen físico	
4. Abdomen Sin dolor, sin masa Dolor o masas sin dolor Dolor involuntario, masa definitiva	0 5 10
5. Enfermedad perianal Nada; Tags asintomáticos 1-2 fístulas, indoloras. Escaso drenaje Fístula activa, drenaje, dolor de absceso	0 5 10
6. Peso Ganancia de peso; mantener o pérdida de peso voluntaria Mantener peso involuntario; baja peso 1%-9% Pérdida de peso > 10%	0 5 10
7. Manifestaciones extraintestinales: Fiebre > 38,5 °C por 3 días en la semana previa, artritis evidente, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso: - Nada - 1 - > 2	0 5 10
Actividad de la enfermedad - < de 10 - 10-27,5 - 30-37,5 - > 40	Remisión Leve Moderada severa

Diagnóstico

Evaluación endoscópica

En la EII la colonoscopia es uno de los pilares del diagnóstico, ya que permite la visualización directa de la mucosa colónica e ileal, evaluar la gravedad y extensión de la enfermedad y obtener biopsias. En la evaluación inicial de un paciente con sospecha de EII es recomendable realizar tanto una esofagogastroduodenoscopia

como una ileocolonoscopía, independiente del tipo de EII sospechada, para objetivar y cuantificar los segmentos del tubo digestivo comprometidos.

En la CU el recto se encuentra generalmente comprometido, aunque en niños pequeños puede estar respetado. La inflamación progresa hacia proximal de manera continua y confluyente, con clara demarcación entre la mucosa sana y enferma. La afectación se caracteriza por pérdida de la transparencia vascular, eritema e hipere-mia, friabilidad, erosiones, microulceraciones, exudado purulento y granularidad y se pueden encontrar también pseudopólipos. Los hallazgos dependen de la gravedad de la enfermedad y del tiempo de evolución.

El segmento distal del íleon terminal puede presentar eritema o edema cuando existe pancolitis con compromiso de la válvula ileocecal ('backwash ileitis'). En la CU izquierda o distal el íleon terminal debe estar normal.

En la EC clásicamente la inflamación gastrointestinal y colónica es discontinua, con el recto respetado o comprometido de manera parcial. Se pueden ver erosiones, úlceras lineales o serpiginosas, pseudopólipos, mucosa con aspecto de empedrado, aéreas de inflamación y estenosis. El íleon distal está involucrado frecuentemente, incluso cuando otras áreas del colon son normales. Por ello es importante intubar el íleon rutinariamente durante la colonoscopia. Dado que la EC puede comprometer segmentos del intestino delgado, es importante evaluar su compromiso con técnicas tanto endoscópicas como de imágenes (enteroscopia asistida por balón, cápsula endoscópica, enteroclis por scanner o resonancia magnética, ultrasonografía).

Laboratorio

La evaluación inicial debe incluir hemograma completo, enzimas hepáticas, albúmina, velocidad de eritrosedimentación (VHS), perfil de hierro y proteína C reactiva. Además, se debe solicitar un coprocultivo y estudio de *Clostridioides difficile*.

La calprotectina fecal es un marcador de inflamación intestinal superior a los marcadores séricos de inflamación. Es una proteína que se encuentra en los gránulos del citosol de los neutrófilos y se eleva cuando existe inflamación mucosa.

Los marcadores serológicos como p-ANCA (anticuerpo anticitoplasma perinuclear de neutrófilo) y ASCA (anticuerpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*) OmpC, I2, Cbir1 pueden ser útiles para diferenciar CU de EC. Solo se recomienda en casos con duda diagnóstica. La ausencia de estos anticuerpos no excluye EII, especialmente en niños.

Tratamiento

El objetivo primario de la terapia de las EII es inducir y mantener la remisión de la enfermedad, lograr la curación de la mucosa, evitar las intervenciones quirúrgicas y disminuir las posibilidades de desarrollar un cáncer a largo plazo. El tipo de tratamiento y la forma de administración dependen de la gravedad del cuadro y su extensión.

Corticoides

Los corticoides son efectivos para inducir la remisión en la EII pediátrica (CU y EC), pero no deben utilizarse en la terapia de mantención. Se pueden usar por vía oral o parenteral, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. La dosis habitual es de

1 mg/kg de prednisona (hasta 40-60 mg), o dosis equivalentes de metilprednisolona o hidrocortisona.

Nutrición enteral

Consiste en la administración exclusiva de una fórmula polimérica por boca o sonda nasogástrica por 6 a 8 semanas, sin otra fuente de alimento. Su eficacia para inducir remisión es comparable a la de corticoides en la EC. Su utilidad en la CU no ha sido demostrada.

5-Aminosalicilatos (5-ASA)

Se recomiendan como terapia de inducción y mantención de primera línea en CU leve a moderada en pediatría. En EC, los 5-ASA son mejores que el placebo en inducción de la remisión de enfermedad leve a moderada, en dosis de 50 a 80 mg/kg. La combinación de 5-ASA oral y tópico es más efectiva que 5-ASA oral solo.

Antibióticos

Los antibióticos tienen un papel restringido en el tratamiento de la CU. Podrían usarse en pacientes con una crisis grave cursando con una sepsis o megacolon tóxico, con fiebre alta y persistente o si hay una importante desviación izquierda en el hemograma.

En cambio, en la EC los antibióticos pueden usarse para tratar enfermedad leve a moderada que afecte principalmente el colon, en EC perianal y obviamente en el tratamiento de complicaciones infecciosas intraabdominales. Los más usados son el metronidazol, ciprofloxacino y recientemente rifaximina.

Inmunomoduladores

Se plantean en casos que debutan como crisis grave, dependiente o refractaria a corticoides. Los análogos de las tiopurinas como la azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) tienen un rol importante en este escenario. Las tiopurinas son inefectivas en la inducción de la remisión, pero están recomendadas para mantener la remisión en niños con intolerancia a los 5-ASA o con recaídas frecuentes (2 a 3 al año).

En EC el metotrexato es recomendado como una opción para la mantención libre de corticoides en niños con mayor riesgo de mala evolución. Puede ser usado como primera elección de terapia de mantención o en caso de falla o intolerancia a tiopurinas.

Terapia biológica

Los agentes biológicos autorizados para su uso en niños son los anticuerpos anti-TNF α (factor de necrosis tumoral α): infliximab (IFX) y adalimumab (ADA).

El IFX está indicado en niños con enfermedad activa persistente, en EII corticodependiente o cortico-refractaria y en EC fistulizante. El ADA debiera usarse en pacientes que perdieron efecto o son intolerantes al IFX.

Cirugía

En CU la cirugía tiene un papel en situaciones puntuales: fallo de la terapia médica, complicaciones de una crisis grave y presencia de displasia en una enfermedad de larga evolución.

En EC la cirugía está indicada en el tratamiento de complicaciones como abscesos perirrectales o intraabdominales, sangrado incontrolable u obstrucción intestinal. La resección quirúrgica puede estar indicada en EC localizada, asociada a retardo de crecimiento y desarrollo puberal, en pacientes que no responden a tratamiento médico.

Tratamiento en EII inicio muy precoz

Los niños con EII de inicio muy precoz (< 6 años) responden parcialmente a la terapia inmunomoduladora estándar. La terapia biológica es efectiva pero no curativa en este grupo de pacientes. Se sugiere usar dosis mayores de 10 mg/kg de infliximab. Existen pocos datos a largo plazo respecto al tratamiento de estos pacientes.

Dada la naturaleza monogénica de un porcentaje de pacientes de este grupo etario, se plantea el uso de terapias dirigidas, según el defecto subyacente. El trasplante de precursores hematopoyéticos es una alternativa terapéutica curativa en algunos defectos genéticos.

Referencias

1. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. The ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6):795-806.
2. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008;2:1-23.
3. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2018;67(2):257-291.
4. Orlanski-Meyer E, Aardoom M, Ricciuto A, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Ulcerative Colitis for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. *Gastroenterology* 2021;160(1):378-402
5. Ricciuto A, Aardoom M, Orlanski-Meyer E, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. *Gastroenterology*. 2021;160(1):403-436.e26.
6. Orlanski-Meyer E, Aardoom M, Ricciuto A, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Ulcerative Colitis for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. *Gastroenterology*. 2021;160(1):378-402.e22.
7. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:340-361.
8. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on

- the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-207.
9. Shim JO. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(1):41-49.
 10. Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(5):411-422.

LACTANTE VOMITADOR / REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Dra. Gabriela Klapp S.

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un evento fisiológico durante el primer año de vida. Está definido como el paso retrógrado, involuntario, de contenido gástrico hacia el esófago. La presencia de vómitos implica una expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca, asociado a contracciones de la musculatura de la pared abdominal y diafragmática, a diferencia del síntoma de regurgitación, en el cual, el ascenso del contenido gástrico se produce sin esfuerzo, llegando a través del esófago hasta la orofaringe (con o sin expulsión por boca). Cuando el RGE, causa síntomas molestos que interfieren o afectan el funcionamiento diario o bien desencadena complicaciones secundarias, se le considera un fenómeno patológico, adquiriendo la denominación de una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Reflujo gastroesofágico fisiológico

El 50% de los lactantes sanos menores de 3 meses presenta regurgitaciones, dos o más veces al día, fenómeno considerado fisiológico y que puede manifestarse a partir de la segunda a tercera semana de vida, cuando comienza a incrementarse la ingesta oral. Presenta una curva cuyo pico es a los 4 meses, cuando un 41%-67% de los lactantes manifiesta esta sintomatología, para luego declinar a partir de los 6 meses. Sólo un 5% de los lactantes regurgitan al año de vida.

Fisiopatología

Son numerosos los mecanismos que se han vinculado a la presencia de RGE fisiológico en lactantes menores de un año, dentro de los cuales se proponen:

- ✓ Esófago intraabdominal más corto.
- ✓ Presión intragástrica mayor (secundario a un mayor volumen de ingesta, en proporción al peso corporal).
- ✓ Mayormente en posición supina.

Sin embargo, el mecanismo principal involucrado es la presencia de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), no asociado a la deglución. Tanto el vaciamiento gástrico como el tono del esfínter esofágico inferior no suelen estar alterados durante los episodios de regurgitación fisiológica.

Las secreciones refluídas al esófago (ácido, pepsina), inducen la liberación de citoquinas (IL 8), las cuales favorecen una infiltración inflamatoria inmune, aumentando la permeabilidad de la barrera epitelial y la expresión de nociceptores que censan el ácido a nivel de terminales nerviosos de la mucosa. Esto explica la presencia de dolor, aún en ausencia de erosión a nivel de la mucosa esofágica.

Diagnóstico ¿cómo diferenciar un RGE fisiológico de una ERGE?

Los síntomas sugerentes de ERGE pueden manifestarse como una excesiva irritabilidad; llanto asociado a: regurgitaciones y/o vómitos o tras la ingesta de leche; rechazo alimentario; mal incremento ponderal; alteraciones del sueño, hasta complicaciones respiratorias o esofágicas. En ocasiones el poder establecer ésta, a veces tenue diferencia, entre lo normal y lo patológico, es un desafío para el clínico, cada vez que los síntomas estarán sujetos a la interpretación de los padres. Pese a ello el diagnóstico es esencialmente clínico. El cuestionario de síntomas I-GERQ-R (consta de 12 preguntas), permite diferenciar aquellos lactantes con ERGE (\geq a 16 puntos: representa el punto de corte para ERGE. Con una sensibilidad de 65% y especificidad de 100%).

Signos de alarma

Alertan sobre potenciales patologías primarias a descartar.

- Vómitos de inicio precoz, primeras 2 semanas de vida o tardío ($>$ a 6 meses).
- Vómitos explosivos y/o biliosos.
- Distensión abdominal.
- Mal incremento de peso/rechazo alimentario.
- Hematemesis o rectorragia.
- Examen neurológico alterado, presencia de convulsiones.
- Hepatoesplenomegalia.
- Signos de infección (fiebre, compromiso del estado general; exámenes alterados: hemograma - PCR - orina - urocultivo).

Descartar **patología quirúrgica** ante la presencia de vómitos de inicio precoz, explosivos, y/o biliosos; distensión abdominal:

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| - Estenosis hipertrófica del píloro | - Hernia hiatal. |
| - Atresia/membrana duodenal | - Malrotación intestinal/con vólvulo. |
| - Páncreas anular | - Compresión extrínseca esofágica. |

Sospecha de patología quirúrgica: imágenes

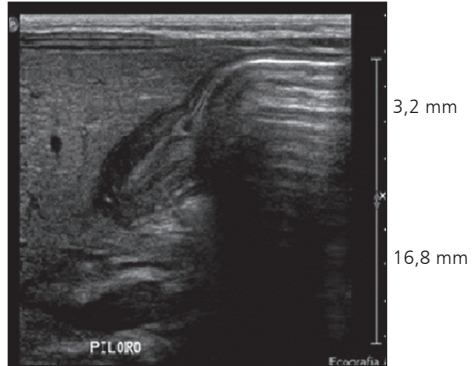
- ✓ Ecotomografía abdominal.
- ✓ Radiografía esófago-estómago-duodeno: permite descartar alteraciones anatómicas subyacentes. NO está indicada para diagnosticar una ERGE (diagnóstico es clínico). Tampoco permite determinar la severidad del RGE.
- ✓ Radiografía de tránsito intestinal.

Estenosis hipertrófica del píloro:

Engrosamiento progresivo de la musculatura del píloro. Se presenta entre las 2 a 8 semanas de edad.

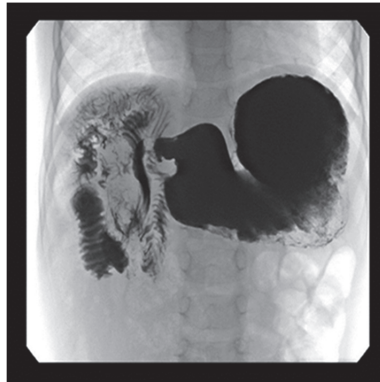
Relación varón: mujer; 4 - 6: 1

Ecografía: Sensibilidad 96% y especificidad 94% (signos ecográficos: grosor de la capa muscular de la pared ≥ 3 mm/ longitud pilórica ≥ 16 mm).

**Malrotación intestinal:**

Rx. Tránsito intestinal: examen de elección.

Alteración de la posición del ángulo de Treitz: no cruza la línea media
Asas de yeyuno a la derecha (flecha).



Imágenes: gentileza Dr. Mauricio Contreras – Radiólogo Universidad Católica

Descartar posible **alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV)**: ante la presencia de vómitos, mal incremento de peso, rechazo alimentario, diarrea, hematemesis y/o rectorragia.

Alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV)

Formas de presentación con vómitos:

- Vómitos, que simulan ERGE.
- FPIES.

APLV

Su diagnóstico es clínico, requiere de un período de exclusión de la proteína de la leche de vaca (PLV) y posterior contraprueba. En caso de confirmar el diagnóstico,

se debe mantener la dieta de exclusión materna y/o fórmula altamente hidrolizada (o aminoacídica para casos graves), por al menos 6 meses o hasta el 1 año de edad.

FPIES

Síndrome de enterocolitis inducida por la proteína de los alimentos. Forma grave, no IgE mediada, de APLV o a otros alimentos tales como soya, arroz, avena, huevo, pescado. Se presenta en menores de 9 meses. Tras ingerir el alimento (a las 1-4 h) se desencadenan vómitos repentinos y repetidos, hipotonía, palidez; a veces diarrea (tarde) e hipotensión. Suele confundirse con sepsis o diarrea con deshidratación severa. La lactancia materna es un factor protector de FPIES. Menos del 5% de los lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva presentan FPIES a PLV.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Es aquel reflujo que provoca síntomas molestos o complicaciones esofágicas, nutricionales y/o respiratorias. BRUE (brief resolved unexplained events): la asociación temporal de estos eventos respiratorios con ERGE es baja en estudios con pH-impedanciometría.

La incidencia de la ERGE es de un 12,3%-14% en el primer año de vida. Más frecuente en lactantes alimentados con fórmula y suele remitir antes en aquellos que reciben lactancia materna. Existen grupos de mayor riesgo tales como los pacientes con daño neurológico, genopatías, atresia esofágica, obesidad, fibrosis quística y prematuros.

Síndrome de Sandifer

Manifestación muy orientadora de ERGE. Es un trastorno neuroconductual con movimientos de hiperextensión del cuello, cabeza, tronco y rotación de cabeza. Se presenta durante o inmediatamente después de la ingesta y cesa durante el sueño. Se postula que estos movimientos causan alivio sintomático al mejorar la motilidad esofágica. Puede ser confundido con una tortícolis congénita o un síndrome de West.

Medidas generales

1. Posturales

El mantener al lactante en posición vertical por 20-30 minutos en el posprandial, disminuye los eventos de regurgitación. Pese a que tanto la posición prona y el decúbito lateral izquierdo reducen el número de episodios de RGE (al disminuir las RTEEI), están contraindicadas, ya que se asocian con un mayor riesgo de muerte súbita. Es por ello que, la Academia Americana de Pediatría (AAP) sólo recomienda la posición supina durante el sueño. Se aconseja evitar la postura semisentado, como la que con frecuencia adquieren los lactantes en las sillas para auto, ya que puede exacerbar el RGE, especialmente durante el posprandial. Elevar la cabecera, no disminuye el RGE. No está recomendado en lactantes por la AAP, ya que puede favorecer el deslizamiento del lactante hacia los pies de la cuna, comprometiendo su respiración.

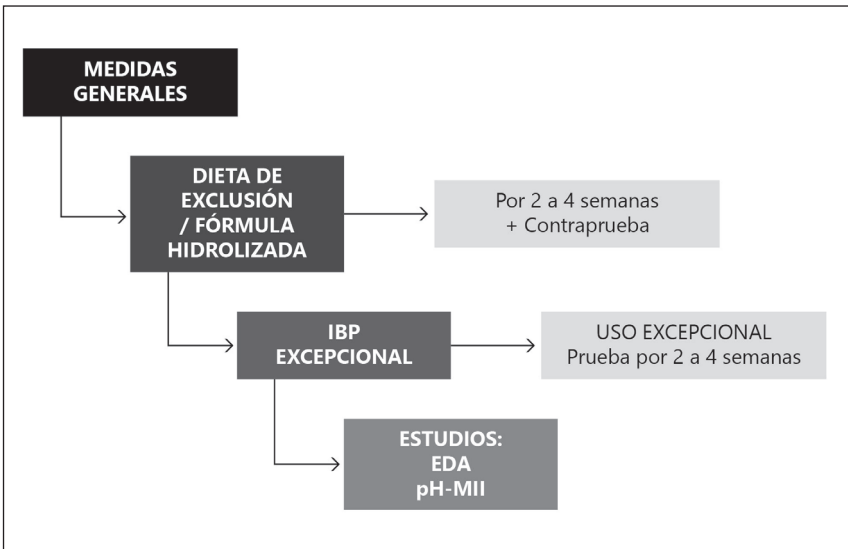


Figura 1. Manejo del reflujo gastroesofágico. Basado en PGHN 2019;22(2):107-121(9).

2. Alimentación

Es esencial evitar la sobrealimentación del lactante como parte del manejo de la ERGE. Aumentar el fraccionamiento de las tomas de leche, manteniendo el aporte calórico diario recomendado, ha demostrado en algunos estudios disminuir el índice de reflujo (IR) (parámetro en estudios de pH-impedanciometría (pH-MII)).

Fórmulas AR (antirreflujo): Su uso es preferible al espesamiento casero con cereales, dado que presentan una viscosidad controlada (pregelatinizado, se activa con pH ácido), no exceden las calorías recomendadas y no se enlentece el vaciamiento gástrico. Están indicadas en lactantes con ERGE, cuya intensidad de vómitos ha provocado un deterioro nutricional y dificultades para ser alimentados. NO deben ser utilizadas en prematuros por el riesgo de enterocolitis necrotizante. Si bien espesar la fórmula láctea puede reducir los vómitos y regurgitaciones visibles, permitiendo con ello la recuperación nutricional del lactante, no modifica los parámetros de reflujo como el IR en estudios de pH-MII. En Chile se dispone de fórmula AR, parcialmente hidrolizada, con almidón de papa como espesante.

3. Tratamiento farmacológico: inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Existe actualmente un uso indiscriminado de IBP en población pediátrica, sin considerar sus potenciales efectos adversos. Si bien son fármacos seguros, existe alguna evidencia en pediatría, de que su uso se asocia a un mayor riesgo de infección gastrointestinal, así como infección por *Clostridium difficile* y neumonía. A

partir de 2010, comenzó a surgir evidencia creciente de la poca eficacia del uso de IBP (comparado con placebo), para tratar síntomas asociados a ERGE en lactantes, especialmente irritabilidad, llanto y regurgitación.

IBP: Rol terapéutico limitado en lactantes: 45%-89% de los episodios de RGE son NO ácidos (pH > 4).

Recomendaciones: IBP en lactantes

No indicar	Sí indicar
Lactante sano con regurgitaciones	Esofagitis erosiva (diagnóstico endoscópico)
Lactante sano con regurgitaciones fisiológicas asociadas a: llanto, irritabilidad, sin otras complicaciones	ERGE, tras realizar primero proceso de descartar de aplv (exclusión-contraprueba)
No realizar prueba diagnóstica con IBP como primera opción terapéutica en lactantes	Síntomas extraesofágicos asociados a ERGE comprobada

Dosis y tipos de IBP autorizados en lactantes

	Edad (FDA)	Dosis (FDA)	Presentación comercial
Esomeprazol	≥ de 1 mes	3-5 kg: 2,5 mg/día > 5-7,5 kg: 5 mg/día > 7,5-12 kg: 10 mg/día	Sobres de 10 mg (gránulos dispersables en agua, no masticar) Comprimidos de 20 mg, se pueden fraccionar, dispersables en agua
Lanzoprazol	≥ de 1 año	1-2 mg/kg/día	Sobres de 30 mg y comprimidos buco-dispersables (DB) de 15 mg
Omeprazol	≥ de 1 año	1-3 mg/kg/día	Comprimidos Mups-dispersables, de 10 mg No se recomienda la preparación de jarabes vía Receta Magistral

*Su administración debe ser 30 minutos previo a leche o comida.

Otros fármacos

Antagonista H2 (ranitidina)	5-10 mg/kg/día. Fraccionar cada 8-12 h vo (edad > a 1 mes) Menos efectivos que IBP. Riesgo de taquifilaxia desde los 14 días
Sucralfato (agente de barrera) Edad: > 1 mes	Al contacto con pH ácido, forma una capa protectora sobre la mucosa dañada. Dosis: 40-80 mg/kg/día (cada 6 h). Uso como coadyuvante, por no más de 2-4 semanas (contiene aluminio). Riesgo de: estreñimiento, formación de bezoares.

Estudios complementarios

1. *PHmetría esofágica de 24 h + impedanciometría (pH-MII) (catéter único)*

- ✓ Permite determinar: reflujo ácido y no ácido; sólido, líquido o gas/movimiento anterógrado o retrógrado.
- ✓ Útil para determinar la asociación de reflujo ácido o no ácido con síntomas extraesofágicos: apnea, tos, bradicardia, hipoxia.

2. *Endoscopia digestiva alta - indicaciones:*

- ✓ Síntomas persistentes pese a tratamiento médico; o cuando los síntomas iniciales son sugerentes de lesión esofágica (hematemesis, melena).

Referencias

1. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the NASPGHAN and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(3):516-554.
2. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2016;150(6):1443-1455.
3. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs in Context* 2019;8: 212591 (DOI: 10.7573/dic.212591).
4. Gastroesophageal reflux: regurgitation in the infant population. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2018;30(1):167-177.
5. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterology and Motility* 2020;32(12):e14022.
6. The Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised: development and validation as an evaluative instrument. *Clin Gastro Hep* 2006;4:588-596 (Revalidado en 2010).
7. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy and Immunology* 2019;5(2):261-271.
8. Gastro-oesophageal reflux is not a mayor cause of brief resolved unexplained events in infants. *Breathe* 2019;15:e32-e39.
9. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Clinical Practice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019;22:107-121.
10. Thickened infant formula: What to know. *Nutrition* 2018;49:51-56.
11. Acid suppressants for managing gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux disease in infants: a national survey. *Arch Dis Child* 2018;103(7):660-664.

VÓMITOS EN EL ESCOLAR - SÍNDROME DE VÓMITOS CÍCLICOS

Dra. Natalia Zuloaga R.

Introducción

Los vómitos en el escolar son motivo frecuente de consulta. Es un signo que puede corresponder a múltiples etiologías, tanto digestivas como extradigestivas, por lo que se debe realizar una exhaustiva anamnesis y examen físico para evaluar signos de alarma y orientar su estudio. En cuanto al síndrome de vómitos cíclicos (SVC), es una entidad funcional, caracterizada por episodios recurrentes, severos y estereotipados de vómitos y náuseas, con intervalos libre de síntomas. Tiene gran impacto en la calidad de vida del niño y su familia, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha en su diagnóstico.

Definición

El vómito corresponde a una expulsión forzada del contenido gástrico por la boca. Es un signo clínico, no un diagnóstico como tal, por lo que siempre se debe buscar su etiología. En cuanto a su temporalidad puede asociarse tanto a patologías agudas como crónicas. La mayoría de las entidades son procesos benignos, autolimitados. En caso de presentarse signos de alarma, se debe ampliar su estudio en busca de patologías graves y/o crónicas. El SVC está clasificado como un desorden funcional bajo los criterios de Roma IV en el año 2016, donde se incluyen criterios diagnósticos para niños preescolares, escolares y adolescentes (Tabla 1).

Epidemiología

El SVC es una entidad subdiagnosticada, inicialmente descrita en niños, pero afecta a pacientes de todas las edades. Es causa de múltiples consultas en la unidad de emergencia infantil y ausentismo escolar, por lo que causa gran afección en la calidad de vida del paciente y su familia, con impacto tanto emocional como económico. Estudios internacionales describen una prevalencia de 0,2%-1% en niños y 3,4% en preescolares usando los criterios de Roma III. La edad más frecuente de presentación es entre los 2 y 7 años. Se ha descrito ser más común en mujeres que en hombres (3:2) y en raza blanca. Puede persistir en el tiempo o debutar en edad adulta, con un promedio de edad al diagnóstico de 34,8 años. La falta de sospecha de este desorden lleva a un lapso entre el inicio de los síntomas y su diagnóstico entre 1,1 y 3,4 años en niños y hasta 8 años en los adultos. Con respecto a su evolución, se describe una edad mediana de resolución de los episodios de vómitos a los 10 años.

Tabla 1. Criterios diagnósticos Roma IV para preescolares y niños mayores

<p>Preescolares: Debe incluir todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dos o más períodos de vómitos paroxísticos, refractarios, con o sin arcadas, durando de horas a días dentro de un período de 6 meses - Episodios son estereotipados en cada paciente - Los episodios se separan por semanas o meses con retorno a estado de salud basal entre episodios de vómitos <p>(Marc A. Benninga, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler, Gastroenterology 2016)¹</p>
<p>Escolares y adolescentes: Debe incluir todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dos o más períodos de náuseas y vómitos paroxísticos, refractarios, durando de horas a días dentro de un período de 6 meses - Episodios son estereotipados en cada paciente - Los episodios se separan por semanas o meses con retorno a estado de salud basal entre episodios de vómitos - Después de una evaluación médica apropiada, los síntomas no pueden ser atribuidos a otra condición (Jeffrey S. Hyams, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent Gastroenterology 2016)²

Etiopatogenia

No existe una causa clara del SVC, es probable que sea multifactorial. Se describe una asociación con otros desórdenes funcionales como migraña, depresión, síndrome de intestino irritable (SII), trastorno de ansiedad, como también historia familiar de migraña y SVC. La comorbilidad más frecuente es el trastorno de ansiedad, descrito hasta en el 47% de los niños con SVC. La progresión de SVC una vez que las crisis de vómitos cesan es hacia la migraña en un 28% de los casos, en promedio a los 9,6 años. Se describe migraña e historia familiar de migraña en 39%-81% de los pacientes durante su infancia y en 24%-70% de pacientes adultos. Historia familiar de SVC es también más común en pacientes con SVC (3%) que la población general (0,4%-2%).

Fisiopatología

El centro del vómito se encuentra a nivel bulbar del SNC. Éste puede ser estimulado por diversas vías, ya sea por estimulación vagal por irritación o distensión del tracto gastrointestinal, por quimiorreceptores estimulados desde el torrente sanguíneo, por cinetosis a través del sistema vestibular desde el oído medio o desde la corteza cerebral y sistema límbico por estrés psicológico. La fisiopatología del SVC es desconocida. Existen diversas teorías, dentro de las cuales se describe disfunción autonómica, mitocondrial y alteración de la respuesta al estrés (eje hipotálamo hipófisis adrenal), entre otras. Existe además una fuerte relación de SVC con migraña, tanto personal

como antecedente familiar, por lo que se postula una patogenia similar. Sí es claro que el órgano diana es el cerebro, postulándose que el SVC es un desorden neuroentérico, con alteración de vías neuroendocrinas en sujetos genéticamente predispuestos. A la fecha aún no se conoce el mecanismo exacto; tanto gatillantes físicos como psicológicos pueden iniciar la cascada fisiopatológica, con una posible interrelación tanto de las vías cerebrales, cardiovasculares como gastrointestinales.

Cuadro clínico

En el SVC, el cuadro clínico está caracterizado por ataques episódicos, recurrentes y estereotipados de vómitos y náuseas intensas, con intervalos libre de síntomas entre episodios. El patrón de los episodios es estereotipado en cada individuo con respecto a su tiempo de inicio, duración, intensidad, frecuencia y síntomas asociados. Se describen cuatro fases en el SVC: la prodrómica, emética, de recuperación y la interictal; es importante reconocer cada una de éstas, ya que el manejo del paciente varía en cada etapa. Están descritos factores gatillantes en la mayoría de los pacientes (40%-80%), dentro de éstos se describen el estrés físico, psicológico, privación de sueño, estados de depleción de energía (ayuno, ejercicio excesivo), alimentos y ciclo menstrual. El estrés psicológico y físico, como las infecciones, son los gatillantes más comunes, descritos en un 47% y 31% respectivamente. Algunos alimentos como el chocolate, queso y monoglutamato sódico están descritos como gatillantes en un 23%. En adolescentes algunos episodios se gatillan con los ciclos menstruales, referidos como SVC catameniales y también por uso crónico de cannabis (síndrome de hiperemesis cannabinoide).

Fase prodrómica

Un tercio de los pacientes presenta síntomas en la fase prodrómica, tales como cambios de humor, irritabilidad, dolor abdominal, dispepsia, náusea, anorexia, cefalea, fotofobia, vértigo, ansiedad, entre otros.

Fase emética

Los episodios suelen presentarse a la misma hora, especialmente en la madrugada y mañana (2 a 4 a.m. y 6 a 8 a.m.). Los vómitos y náuseas son intensas, con un mínimo de 4 episodios por hora (media 6 v/h), durando entre horas y días. Los vómitos suelen ser biliosos (83%). Se describe dolor abdominal epigástrico o periumbilical, anorexia, cefalea, fotofobia, fonofobia, sialorrea, polidipsia y deposiciones más blandas, palidez, sudoración, taquicardia, fiebre, hipertensión leve y retraimiento social. Los pacientes suelen adoptar una posición fetal, referido en adolescentes como alivio para la hiperestesia a la luz, sonidos, entre otros.

Fase de recuperación

Los pacientes mejoran su clínica, volviendo a un estado basal libre de síntomas. Esto ocurre de forma relativamente rápida, pudiendo realimentarse y rehidratarse con buena tolerancia y apetito.

Complicaciones

La deshidratación y alteraciones electrolíticas con necesidad de fluidos endovenosos está descrito en más del 50% de los casos. Tras múltiples episodios pueden desarrollar esofagitis, gastritis, baja de peso y caries dentales.

Diagnóstico diferencial vómitos

Los vómitos cíclicos son manifestación de otras patologías orgánicas, por lo que para diagnosticar SVC se deben tener presentes y realizar exámenes para excluirlas si es necesario. El diagnóstico diferencial abarca múltiples patologías (Tabla 2).

Evaluación diagnóstica

Al tener un paciente vomitador cíclico que cumpla con los criterios diagnósticos de SVC, en un 90% éste tendrá SVC, pero hasta un 10% presentará causas orgánicas de vómito. Las recomendaciones de expertos sugieren que si dentro del estudio inicial no hay hallazgos patológicos y la historia y examen físico no presentan signos de alarma, se puede considerar iniciar tratamiento empírico para SVC. El algoritmo diagnóstico y banderas rojas que deben alertar al clínico para plantear otros diagnósticos y proseguir con el estudio se describen en el consenso de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) el año 2008 (Tabla 3).

Manejo/tratamiento

El tratamiento del SVC es individualizado, considerando su evolución clínica, frecuencia, severidad de los episodios y el efecto secundario de los fármacos. El tratamiento se enfoca en las diferentes etapas del SVC, pudiéndose dividir en dos aspectos: manejo profiláctico y manejo agudo de la crisis. Todos los fármacos y medidas utilizadas están basados en estudios pequeños, retrospectivos y opinión de expertos, por lo que el tratamiento es primariamente empírico.

Tratamiento profiláctico interictal

Estilo de vida y gatillantes

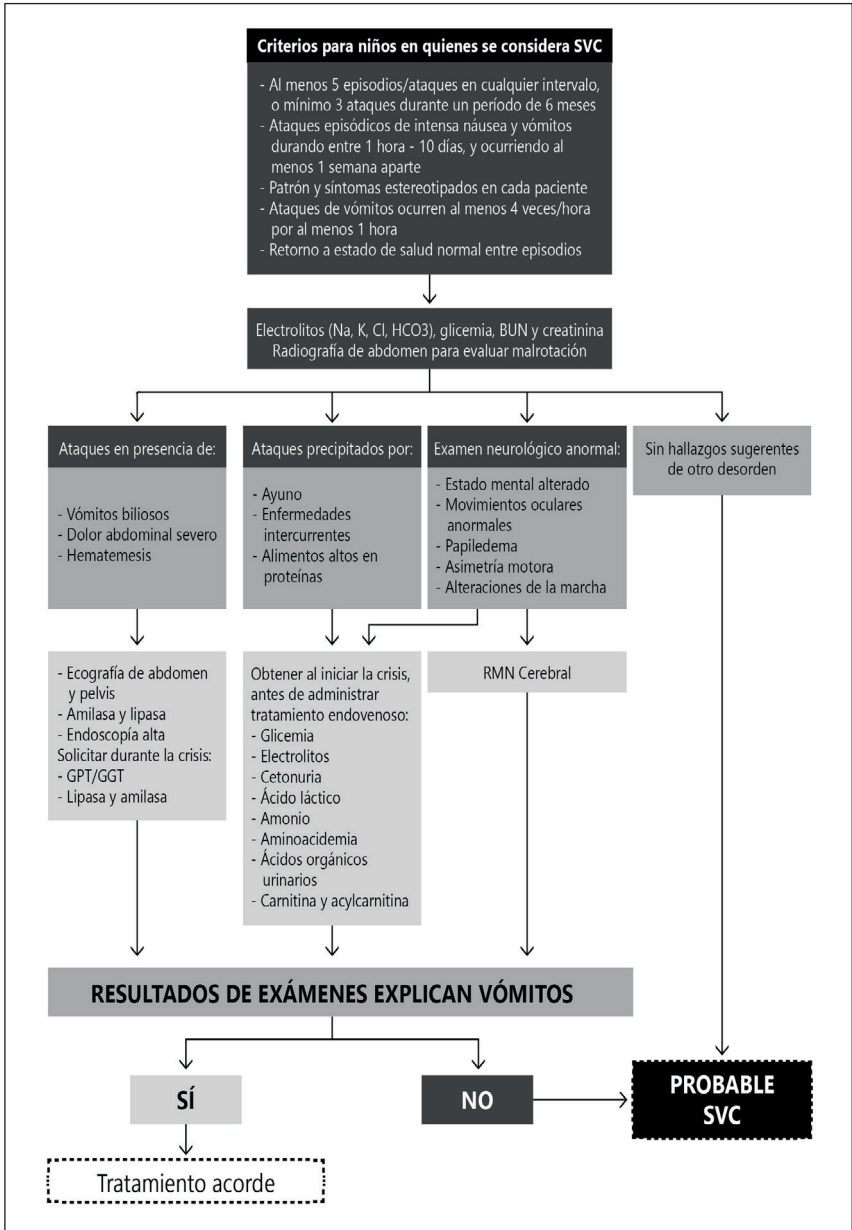
Es un pilar fundamental en la prevención de las crisis. Modificaciones en el estilo de vida como la ingesta suficiente de líquidos, alimentación regular sin ayunos, ejercicio diario y buena higiene de sueño producen un efecto terapéutico significativo. Se debe reforzar que los vómitos no son autoinducidos, y que ceden con el tiempo. Es decir, se debe validar el diagnóstico, lo cual por se disminuye la frecuencia de vómitos. Es importante llevar un registro de los episodios, con esto se logra reconocer y evitar gatillantes en 70% de los niños y así las crisis. La psicoterapia como terapia complementaria para el manejo de reducción de estrés en niños ansiosos podría ser beneficiosa.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de SVC

Gastrointestinal
Enfermedad inflamatoria (gastroenteritis, úlcera péptica, duodenitis, enfermedad inflamatoria intestinal)
Enfermedad pancreática (pancreatitis)
Enfermedad hepatobiliar (hepatitis, coledocitis, colecistitis)
Reflujo gastroesofágico
Estenosis esofágica (péptica, eosinofílica, secundario a atresia, cáusticos, cuerpo extraño)
Alergia alimentaria, Cuerpos extraños, Bezoares
Infeccioso
Infecciones entéricas (virales, bacterianas)
Extradigestivas: otitis media, amigdalitis, sinusitis, infección tracto urinario, neumonía, sepsis, meningitis
Neurológico
Migraña, Epilepsia,
HTEC (tumor, hidrocefalia, hemorragia), TEC
Endocrinas y metabólicas
Diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal, enfermedad de Addison, feocromocitoma
Aciduria orgánica, alteración oxidación ácidos grasos, enfermedades mitocondriales, defectos del ciclo de la úrea
Farmacológicas
Antibióticos, AINES, laxantes, altas dosis de vitaminas liposolubles, hormonas
Quirúrgicas
Mal rotación intestinal, apendicitis, peritonitis, obstrucción intestinal, vólvulo intestinal
Urológico/nefrológico/ginecológico
Uropatía obstructiva, nefrolitiasis, hidronefrosis
Insuficiencia renal aguda/crónica
Embarazo
Misceláneas
Tóxicos (intencional o accidental), porfiria
Migraña abdominal, epilepsia abdominal
Abuso infantil, Münchausen por poderes
Vértigo posicional benigno paroxístico
Trastorno alimentario, trastorno de ansiedad

Li BU et al. NASPGHAN consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome JPGN 2008 (adaptado y traducido).

Tabla 3. Algoritmo diagnóstico
J Pediatr Gastroenterol Nutr, Vol. 47, No. 3, September 2008 (adaptado y traducido)



Fármacos profilácticos

Se recomienda su uso ante episodios frecuentes (cada 1-2 meses), severos (que requieren hospitalización, ausentismo escolar) o cuando fallan las medidas generales y fármacos de rescate. Según las recomendaciones del comité de expertos de la NASPGHAN en menores de cinco años la primera elección es la ciproheptadina y en mayores de cinco años la amitriptilina. A toda edad como segunda elección se recomienda el propanolol.

Ciproheptadina

Es un antihistamínico y antagonista de los receptores de serotonina. Bloquea los receptores H1 de histamina, usándose como antialérgico. Dentro de sus efectos secundarios (RAM) se describen acciones anticolinérgicas y efectos sedativos, aumento de apetito y así ganancia de peso. La dosis recomendada es de 0,25-0,5 mg/kg/día, 2-3 veces/día.

Amitriptilina

Antidepresivo tricíclico. Dentro de sus RAM se describe acción anticolinérgica, arritmias ventriculares, sedación y constipación. Se debe realizar un electrocardiograma previo a su uso, evaluar el intervalo QT y recontrolar a los diez días de la dosis *peak*. Se debe iniciar con una dosis de 0,25-0,5 mg/kg y aumentar semanalmente a 5-10 mg, hasta llegar a 1-1,5 mg/kg/día.

Propanolol

Betabloqueador. Se deben evaluar las comorbilidades de los pacientes previo a su uso (asma, cardiopatías, etc.). Se debe monitorizar y mantener la frecuencia cardíaca sobre 60 en reposo. La dosis recomendada es de 0,25-1 mg/kg/día, 2-3 veces/día.

Otros

En casos en que el manejo profiláctico no sea efectivo, se describe uso de anti-convulsivantes como topiramato y fenobarbital y suplementos mitocondriales como coenzima Q10, L-carnitina y riboflavina.

Tratamiento agudo

Una vez que se inician las náuseas, es fundamental instaurar el tratamiento de rescate para evitar llegar a la fase de emesis. La efectividad es mayor si la intervención es temprana; si no se logra abortar la crisis, se debe evitar la deshidratación y manejo de los síntomas asociados.

Tratamiento abortivo/de rescate: Triptanes

Son agonistas selectivos de los receptores 5HT1B/1D, (5 Hidroxitriptamina-subtipo de receptor de serotonina). Dentro de los triptanes, sumatriptán es uno de los más utilizados. RAM: ardor torácico y vaso espasmo coronario.

Tratamiento de soporte

Una vez que se inician los vómitos, se debe instaurar un manejo de soporte, con

hidratación endovenosa y alivio sintomático. Se recomienda poco estímulo ambiental (pieza oscura y silencio), manejo de las náuseas con antieméticos endovenosos, incluso a veces con sedación.

Hidratación

Se debe procurar evaluar el estado de deshidratación al ingreso, se describe que más del 50% de los casos requerirán fluidos endovenosos. Se recomienda también el aporte de suero glucosado al 10%, para así evitar una descompensación metabólica por el estado de catabolismo.

Antieméticos

Dentro de éstos se recomienda el uso de ondansetrón, el cual es un efectivo anti-nauseoso. Actúa como antagonista de los receptores 5HT₃ (5-hidroxitriptamina 3). La dosis recomendada es de 0,3-0,4 mg/kg/dosis ev, máximo 20 mg/dosis. RAM: constipación y potencial riesgo de prolongación del intervalo QTc.

Sedación

Cuando los antieméticos fallan en controlar las náuseas y vómitos, se recomienda agregar sedantes. El sueño, al igual que en la migraña, puede dar alivio sintomático. Una terapia efectiva es combinar ondansetrón y lorazepam (0,05-0,1 mg/kg/dosis).

Manejo síntomas/complicaciones

El dolor abdominal puede ser severo y requerir analgésicos. Se recomienda el uso de ranitidina/omeprazol y ketorolaco endovenoso. Las principales complicaciones agudas son el desbalance hidroelectrolítico, incluyendo la secreción inadecuada de ADH, acidosis metabólica y hematemesis por gastropatía por prolapso o síndrome de Mallory Weiss.

Fase de recuperación

Suele ser a las pocas horas (6 h), a diferencia de la recuperación de enfermedades infecciosas, con recuperación del estado general y energía basal. Se debe realimentar cuando el paciente manifieste hambre, con una dieta normal, sin necesidad de su reintroducción gradual.

Conclusión

Conocer el comportamiento del SVC es fundamental para reducir la demora diagnóstica e informar a los padres respecto a la evolución y pronóstico de la enfermedad. Con gran impacto en la calidad de vida del niño y su familia, el éxito terapéutico parte de la sospecha diagnóstica y posteriormente de la instauración de medidas de cambio en el estilo de vida.

Referencias

1. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;150:1443-1455.
2. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2016;150:1456-1468.
3. Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:379-393.
4. Li BUK. Managing cyclic vomiting syndrome in children: beyond the guidelines. *Eur J Pediatr*. 2018;177(10):1435-1442.
5. Wyllie R, Hyams J, Kay M, *Pediatric Gastrointestinal and liver disease*, 5th edition, 2016.
6. Foreman MS, Camp T. Cyclic Vomiting Syndrome. *Pediatr Rev*. 2018;39(2):100-101.
7. Bhandari S, Jha P, Thakur A, Kar A, Gerdes H, Venkatesan T. Cyclic vomiting syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Auton Res*. 2018;28(2):203-209
8. Gui S, Patel N, Issenman R, Kam AJ. Acute Management of Pediatric Cyclic Vomiting Syndrome: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2019;214:158-164.
9. Raucci U, Borrelli O, Di Nardo G, et al. Cyclic Vomiting Syndrome in Children. *Front Neurol*. 2020;11:583425.
10. Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, et al. Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31 Suppl 2(Suppl 2):e13604.

HEMORRAGIA DIGESTIVA

Dra. Rossana Faúndez H.

Introducción / Definición

Hemorragia digestiva (HD) es la pérdida de sangre manifiesta u oculta que se origina en cualquier segmento del tubo digestivo, primario (90%) o secundario (10%) a una enfermedad sistémica. Aunque en los niños generalmente se debe a patologías benignas y en la mayoría de los casos es de magnitud baja y auto-limitada (80%), provoca gran alarma y ansiedad en pediatras y cuidadores. Origen: 10%-20% en esófago, estómago o duodeno, 20%-30% en intestino delgado y 50% en colon, recto o ano.

Epidemiología

La incidencia de HD no está bien establecida en los niños y no se dispone de datos nacionales. Un estudio en Francia publicó hemorragia digestiva alta en 1-2 por 10.000 niños al año (77% requirió hospitalización), y se constató exposición a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en 36% de los casos.

Etiología

En occidente, las causas más frecuentes son úlceras gástricas y duodenales, esofagitis, gastritis y várices. Condiciones asociadas a malformaciones arteriovenosas (MAV) y coagulopatías congénitas o adquiridas pueden ser causa en cualquier momento de la vida.

En lactantes menores una causa frecuente de HD baja es la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) manifestada por proctocolitis, que se resuelve antes del año de edad.

Otras causas de HD baja son la diarrea infecciosa (principalmente en los niños pequeños), y la enfermedad inflamatoria (EII) (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), preferentemente en niños mayores y adolescentes.

Causas no directamente digestivas, incluyen: sangre materna deglutida (por erosiones en el pezón materno o paso del recién nacido por el canal de parto), deglución de epistaxis, alimentos y/o medicamentos que pueden confundirse con sangre (arándano, betarraga, espinaca, jalea roja, ingesta de sulfato ferroso, etc.).

Etiología de HD alta según edad y gravedad

Recién nacido (0 a 28 días) con:

- a. HDA anemizante: úlceras gástricas, coagulopatías, MAV.
- b. HDA no anemizante: APLV, gastropatía erosiva (estrés, AINE, infección).

Lactante entre 1 mes a 2 años con:

- a. HDA anemizante: úlceras gástricas, MAV, APLV, úlcera duodenal por estrés.
- b. HDA no anemizante: RGE, APLV, gastropatía erosiva (estrés, AINE, infección).

Preescolares de 3-5 años y niños mayores:

- a. HDA anemizante: vrices esofágicas, MAV, úlceras gástricas, coagulopatía.
- b. HDA no anemizante: gastropatía erosiva (estrés, AINE, infección), infección por *H. pylori*, desgarro Mallory Weiss.

Etiología de HD baja según edad y gravedad (ver algoritmo de HDB)

Manifestaciones clínicas/formas de presentación

1. *Hematemesis*: vómito con sangre; fresca con coágulos o en “poso de café”.
2. *Melena*: heces negras, fétidas, espesas y brillantes sobre un fondo rojo oscuro.
3. *Rectorragia*: sangre roja brillante, mezclada con las heces o independiente de ellas.
4. *Hematoquecia*: rojo marrón o rojo brillante, colon izquierdo a región ano rectal.
5. *Sangre oculta en heces*: sólo detectables por métodos de laboratorio.
6. *Sangre con aspecto de “jalea”* indica hiperemia y congestión vascular, sugerente de invaginación intestinal.
7. *Mezcla de moco y sangre* con las heces, proceso inflamatorio o infeccioso.
8. *Emisión de gotas o estrías de sangre roja* sobre las deposiciones (patología orificial).

Evaluación/Diagnóstico

Valoración hemodinámica, fundamental considerar

1. Frecuencia cardíaca según edad, la taquicardia es el signo más precoz.
2. Hipotensión y retraso de llene capilar son signos más tardíos.
3. Finalmente: compromiso de conciencia, grave y muy tardío.

Anamnesis y exploración

1. Historia, examen físico y bioquímica básica (hemograma, coagulación, función hepática, BUN, creatinina) nos orientan en localización y posible causa.
2. Interrogar por ingestión de medicamentos gastroerosivos (AINE, esteroides, alcohol, hierro, teofilinas), posible ingestión de cáusticos o de cuerpo extraño.
3. En piel buscar ictericia, petequias, telangiectasias, angiomas, pigmentaciones.
4. En orofaringe y nariz buscar erosiones, evidencias de sangrado.
5. En abdomen buscar hepatoesplenomegalia, ascitis, circulación colateral.
6. En región perianal buscar fisuras, fistulas, hemorroides.
7. En tacto rectal buscar sangre en el recto.
8. Descartar pérdidas extradigestivas e ingesta de sustancias confundentes.
9. Sonda nasogástrica (SNG) y aspirado. Evitar lavado gástrico.

Síntomas acompañantes muy orientadores en niños

1. Vómitos hemáticos indica origen alto.
2. Diarrea sanguinolenta pensar en enterocolitis infecciosa, EII, alergia alimentaria, síndrome hemolítico urémico (SHU).
3. HD aguda anemizante, silenciosa pensar en D. Meckel, anomalías vasculares.
4. Rectorragia escasa indolora, pensar en pólipos, hiperplasia nodular (HN).
5. Rectorragia, tipo estrías, dolorosa, pensar en fisuras, hemorroides.

Endoscopia digestiva alta

Realizada dentro de las primeras 24 h detecta el origen del sangrado en 90%-95% casos.

En niños es requisito que sea bajo anestesia general, monitorizado e intubado.

Contraindicación absoluta es la sospecha de perforación o la perforación.

Endoscopia digestiva alta de urgencia «solo está indicada si los resultados fueran a cambiar la conducta clínica o si se requiriera realizar intervención terapéutica»:

1. Hemorragia masiva persistente.
2. Sospecha de vórices esofágicas o lesiones potencialmente quirúrgicas (MAV).
3. Paciente con compromiso hemodinámico.

*Con respaldo quirúrgico o es realizada en pabellón orientando al cirujano.

Colonoscopia

Indicada en HD manifestada por hematoquecia o rectorragia, diagnóstica y terapéutica.

Contraindicaciones:

1. Obstrucción o isquemia intestinal.
2. Colitis fulminante - megacolon tóxico - perforación - peritonitis.
3. Problemas médicos asociados como neutropenia, sepsis, dificultad respiratoria o falla cardiovascular (> riesgo de perforación y/o translocación bacteriana).

No existe la colonoscopia de urgencia; debe realizarse en paciente estabilizado.

Tamaños de endoscopios para procedimientos en niños:

1. Para < 1 año de edad o < de 10 kilos:
 - a. Endoscopia alta con equipo neonatal de 6 mm o < (pero > si requiere terapia).
 - b. Colonoscopia con endoscopio pediátrico (7-9 mm).
2. Entre > de 1 año o > de 10 kilos y < de 3 años o < de 15 kilos.
 - a. Endoscopia alta con endoscopio pediátrico o con endoscopio estándar (adulto).
 - b. Colonoscopia con endoscopio pediátrico o con colonoscopia pediátrico.
3. Para > de 3 años o > de 15 kilos.
 - a. Endoscopia alta con endoscopio estándar (adulto).
 - b. Colonoscopia con colonoscopia pediátrico o endoscopio estándar (adulto).

Cápsula endoscópica (CE) o Video cápsula endoscópica (VCE)

De elección en estudio de HD de intestino medio, eficacia diagnóstica del 55% al 76%.

Aprobada para > 2 años de edad; > de 8 años son capaces de tragar la cápsula, < de 8 años requiere instalación endoscópica.

Enfrentamiento diagnóstico clínico

1. Todo niño con HD alta debe ser internado/hospitalizado y estudiado.
2. En HD baja tipo melena y/o hematoquecia, anemizante (excepto en el neonato) hay que descartar divertículo de Meckel (de resorte quirúrgico).
3. Cuando hospitalizar:
 - a. En HDA, en todos excepto en clínica sospechosa de otro origen o grietas en el pezón o ingesta de sustancias confundentes.
 - b. En HDB, solo los que representen una emergencia inmediata o mediata por sangrado importante, no en los que la clínica no sugiera urgencia y se pueda diferir (ej.: pólipo rectal, fisuras anales, infecciones, colitis alérgica).

Tratamiento inicial / Estabilidad hemodinámica

1. Catéter venoso: 1-2 vías periféricas según evaluación inicial.
2. Analítica sanguínea con pruebas de coagulación.
3. Sonda nasogástrica.
4. Reposición de volemia según evaluación y monitorización.
5. Monitorización hemodinámica y respiratoria, prevención hipotermia.
6. Corrección de anemia/transfusión de glóbulos rojos.
7. Hemorragia grave: oxigenoterapia, vía central, sonda vesical, intubación, ingreso a UCI pediátrica.
8. Ayuno o dieta líquida durante al menos las primeras 24 h.

Tratamiento farmacológico en HD

a. Supresores de secreción ácida:

Inhibidores de receptores H2, ranitidina (5 a 10 mg/kg/d en 2-3 dosis; máx 50 mg).

Inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol, lansoprazol y esomeprazol).

Omeprazol, doble dosis ev en bolo y luego en infusión continua o cada 6-8 h 3 días, seguido de dosis habitual de 0,3 a 3 mg/kg/día, dosis máxima de 80 mg/día

b. Vasopresores (octreótide).

Tratamiento terapéutico endoscópico en HDA no variceal

El 70% de estas HD remiten espontáneamente y el 85% con tratamiento médico; solo un 15% requerirá tratamiento endoscópico.

Indicaciones

- ✓ Úlcera péptica gástrica y duodenal sangrante, vaso visible no sangrante o coágulo adherido (G I, II a y II b de Forrest).
- ✓ Lesiones esofágicas: esofagitis, úlceras, desgarro de Mallory-Weiss.
- ✓ Sangrado por malformaciones vasculares (ej. Telangiectasia).

Técnicas

- ✓ De inyección: adrenalina, esclerosantes, cianoacrilato.
- ✓ De coagulación: eléctrica, argón plasma.
- ✓ Mecánicas: clips hemostáticos, bandas elásticas.

Tratamiento agudo de HDA variceal

HDA variceal en niños es una emergencia médica, 25% de mortalidad

Manejo orientado a estabilización hemodinámica, transfusión de GR (para hemoglobina de 8 g/dl), evitar sobrecarga de volumen, oxígeno, lograr adecuada diuresis

Fármacos vaso activos: octeotido ev, bolo de 2 mcg/kg, infusión de 1 mcg/kg/h, aumento cada 8 h hasta llegar a 4-5 mcg/kg/h hasta control del sangrado

Terapéutica endoscópica

- ✓ Ligadura con bandas elásticas (de elección).

Tratamiento endoscópico de HD baja

Principalmente: polipectomía, con estudio histológico.

Técnicas de hemostasia (ocasionales en niños): Escleroterapia, ligadura con banda elástica, electrocoagulación.

Resumen de terapéutica endoscópica

En várices: Ligaduras elásticas y/o cianoacrilato.

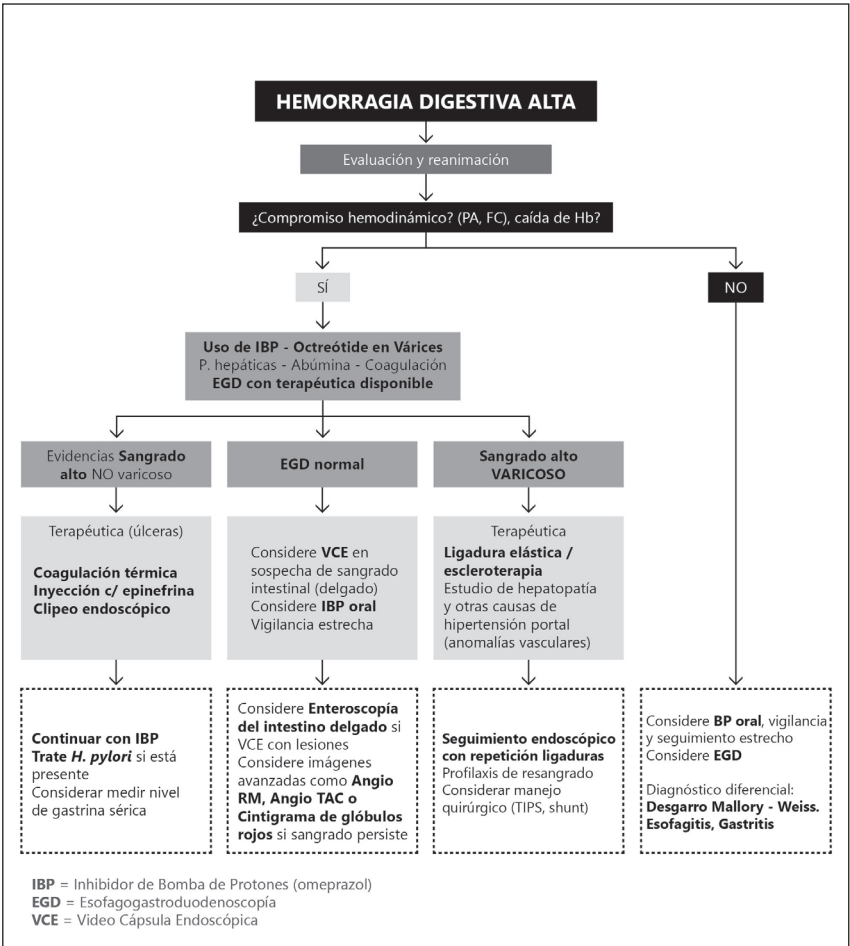
NO variceal: Inyección epinefrina + / o método térmico o mecánico.

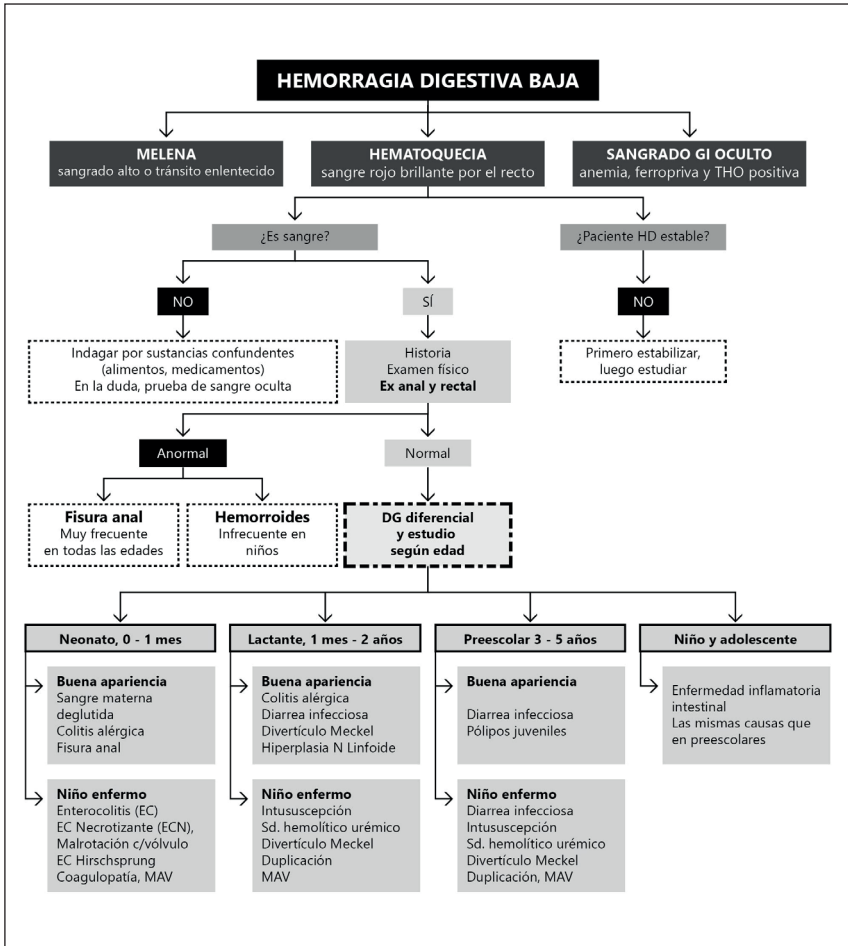
*En niños siempre con anestesia y protección de vía aérea.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía está indicada en las siguientes situaciones clínicas:

1. Se ha determinado claramente una causa quirúrgica de HD; por ejemplo, una perforación intestinal o un divertículo de Meckel.
2. Paciente inestable que no responde a la reanimación, en el cual no puede realizarse un procedimiento endoscópico.
3. Fracaso de tratamiento endoscópico para el control de la hemorragia.





Referencias

1. Parker LA, Weaver M, Murgas Torrazza RJ, et al. Effect of Aspiration and Evaluation of Gastric Residuals on Intestinal Inflammation, Bleeding, and Gastrointestinal Peptide Level. *J Pediatr*. 2020;217:165-171.
2. Silbermintz A, Matar M, Assa A, Zevit N, Glassberg YM, Shamir R. Endoscopic Findings in Children with Isolated Lower Gastrointestinal Bleeding. *Clin Endosc*. 2019;52(3):258-261.
3. Lal R, Yachha SK, Mandelia A, et al. Non-variceal gastrointestinal bleed in children: surgical experience with emphasis on management challenges. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(11):1197-1210.
4. Tejani C, Phatak T. Lower Gastrointestinal Bleeds: False-Negative and False-Positive Tests. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(7):e128-e130.
5. Nambu R, Hagiwara SI, Kakuta F, et al. Current role of colonoscopy in infants and young children: a multicenter study. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):149.
6. Comité Nacional de Gastroenterología. Consenso Nacional de Urgencias Endoscópicas en Pediatría 2016. Resumen ejecutivo [Emergency Endoscopic Consensus 2016. Executive summary]. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(1):96-98.
7. Ron Shaoul H. *Practical Algorithms in Pediatric Gastroenterology*. Karger Publishers; 2014. p. 12-15.
8. Wyllie R, Hyams JS, Kay M. *Pediatric Gastroenterointestinal and Liver Disease*. 4° ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 146-153.
9. Calabuig Sánchez M, et al. Hemorragia digestiva alta en el niño. Protocolos diagnósticos terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP. 2010.
10. Boyle JT. Gastrointestinal bleeding in infants and children. *Pediatr Rev*. 2008;29(2):39-52.

HELICOBACTER PYLORI EN PEDIATRÍA

Dres. Yalda Lucero Á., Paul Harris D. y Miguel O'Ryan G.

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria Gram negativa microaerófila, con forma de bacilo helicoidal, que tiene la capacidad de resistir ambientes altamente ácidos, lo que le permite colonizar la mucosa gástrica y transformarse en el patobionte dominante de la microbiota local. Se transmite por vía oral-oral, fecal-oral u orogástrica y su reservorio es exclusivamente humano, adquiriéndose en general a temprana edad y preferentemente en el núcleo familiar.

Epidemiología

La colonización por *H. pylori* es precoz y frecuente, estimándose una prevalencia global de 50% en adultos; es más frecuente en países de menor nivel socioeconómico, muy probablemente por condiciones que favorecen la transmisión fecal-oral y oral-oral. América Latina y en particular Chile tienen una alta prevalencia, estimándose por seropositividad entre 60% y 70% en adultos. En niños chilenos, se ha reportado una prevalencia de 18%-28% en preescolares y escolares asintomáticos, siendo ésta inversamente proporcional al nivel socioeconómico. La mayor tasa de infección ocurre entre los 12 y 48 meses de edad. En niños sintomáticos digestivos se estima una prevalencia de 40%-50% (en estos casos no siempre se puede atribuir un rol causal de dolor a la presencia de *H. pylori*).

H. pylori se ha asociado al desarrollo de cáncer gástrico (CG) en la edad adulta. En Chile se describe una alta tasa de mortalidad por CG, siendo la principal causa de muerte por cáncer en hombres chilenos. A la fecha, no se conocen biomarcadores confiables que predigan qué niños desarrollarán lesiones preneoplásicas y neoplásicas, por lo que el antecedente de CG en familiares de primer y segundo grado, sigue considerándose un factor de riesgo importante. Esta área está en activa investigación.

Etiopatogenia

H. pylori tiene múltiples factores de virulencia que le permiten sobrevivir en el hostil medio ácido del estómago y mantenerse colonizando por largo tiempo. Es capaz de neutralizar el pH de su ambiente inmediatamente circundante, mediante la metabolización de urea, a través de su enzima ureasa. Tiene una serie de adhesinas que le permiten unirse al epitelio. Tiene citotoxinas que pueden inducir destrucción celular e inflamación. Es capaz de expresar oligosacáridos similares a los humanos, que le permiten evadir el sistema inmune.

En adultos, esta infección induce fundamentalmente una respuesta inmune tipo Th1 y Th17, que se asocia a inflamación y daño tisular. Sin embargo, en niños se asocia mayormente a una respuesta T reguladora, lo que se ha asociado a menor frecuencia de síntomas y daño estructural. Algunos estudios, de hecho, sugieren que esta respuesta T reguladora inducida por *H. pylori*, podría tener un rol protector frente a condiciones alérgicas y autoinmunes. Por este motivo, las guías internacionales pediátricas actuales recomiendan buscar y tratar a este agente, principalmente en aquellos pacientes en los que se encuentra gastropatía erosiva o úlcera.

Manifestaciones clínicas

Si bien se considera que todos los pacientes portadores de *H. pylori* desarrollan algún grado de gastritis (al menos histológica), la gran mayoría de los casos son asintomáticos, especialmente en la infancia. Alrededor del 10% de los pacientes desarrolla un grado mayor de daño de mucosa, que se vuelve sintomático, manifestándose como gastropatía erosiva o enfermedad por úlcera péptica. En general, estas condiciones se presentan rara vez antes de los 6 años y en escolares/adolescentes son menos frecuentes que en adultos. Menos de 1% de los pacientes en el largo plazo (edad adulta), desarrollan adenocarcinoma gástrico o linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa gástrica (MALT). Sin embargo, dada la alta frecuencia de infección a nivel nacional, esta baja proporción se transforma en un problema de salud pública significativo con cerca de 5.000 hospitalizaciones y 3.200 muertes por CG cada año. Otras condiciones, asociadas a la infección crónica por este agente en niños, son la anemia ferropénica y el púrpura trombocitopénico idiopático.

Diagnóstico

De acuerdo con la recomendación de la última guía conjunta, de las Sociedades Europea y Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica 2016 (ESPGHAN y NASPGHAN), no está indicada la búsqueda activa de *H. pylori* en pacientes pediátricos asintomáticos. En pacientes con dispepsia e indicación de endoscopia, sólo debería hacerse búsqueda de *H. pylori* en los casos en los que se indicaría tratamiento de erradicación, esto es, en caso de encontrar gastropatía erosiva o úlcera gastroduodenal. Dada la alta mortalidad por CG en Latinoamérica y particularmente en Chile, la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Pediátrica (LASPGHAN), desde el año 2020 recomienda también incluir en la búsqueda y tratamiento de *H. pylori* a los niños sintomáticos referidos a endoscopia, con antecedente de familiares de primer o segundo grado con CG.

Para la detección de *H. pylori* en estos casos, se utiliza test rápido de ureasa e histología de muestras gástricas (e idealmente cultivo si estuviera disponible). Para confirmar el caso, deben estar positivas al menos 2 de estas 3 pruebas.

Una vez realizado el tratamiento de erradicación, se recomienda confirmar el éxito de esta terapia mediante alguna prueba no invasiva, realizada al menos 1 mes

luego de terminar el tratamiento. Este control puede realizarse mediante test de aire espirado con urea marcada con C13 o detección de antígenos de *H. pylori* en muestra de deposición (técnica ELISA), ambas con excelentes sensibilidad y especificidad en niños (> 95%).

En algunas regiones con alta prevalencia de CG, como Japón, se ha avanzado a estrategias de “tamizaje y tratamiento” en adolescentes aparentemente sanos, con el objetivo de erradicar precozmente la infección y así prevenir el daño progresivo que deriva en cáncer. Se requieren investigaciones locales para determinar la costo-efectividad de esta estrategia en nuestro país.

Manejo/tratamiento

Dado que *H. pylori* tiene altas tasas de resistencia a antimicrobianos, el ideal sería indicar un tratamiento guiado por resultado de antibiograma. Sin embargo, esta técnica es difícil de implementar y se encuentra disponible en muy pocos centros. Por este motivo, las guías internacionales indican terapia empírica, basada en los antecedentes de susceptibilidad a antibióticos de cepas a nivel regional.

- El esquema de primera línea recomendado en niños consta habitualmente de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) asociado a 2 antibióticos (amoxicilina y claritromicina o metronidazol).
- En regiones donde no se conoce la resistencia a antibióticos de cepas de *H. pylori*, se recomienda un esquema de IBP + amoxicilina (en dosis altas) + claritromicina, administrado en 2 dosis por 14 días.
- Si se sospecha resistencia a claritromicina (particularmente en regiones con resistencia > 20%, como sería el caso de Chile) se sugiere esquema de IBP + amoxicilina + metronidazol en 2 dosis por 14 días o esquema cuádruple con bismuto (bismuto + IBP + amoxicilina (en < 8 años) o tetraciclina (en > 8 años) + metronidazol).
- En caso de sospechar resistencia a claritromicina y metronidazol, se sugiere esquema con IBP + amoxicilina (en dosis altas) + metronidazol en 2 dosis por 14 días o esquema cuádruple con bismuto.

En la Tabla 1 se muestran las dosis de antibióticos recomendadas. Otros antimicrobianos utilizados ocasionalmente son levofloxacino, tetraciclina y furazolidona. Es importante asegurar la adherencia e intentar disminuir las reacciones adversas de los medicamentos.

En caso de fracaso en la erradicación con terapia de primera línea, se recomienda terapia cuádruple con bismuto. En caso de no lograr una erradicación exitosa con este esquema se recomienda hacer estudio de susceptibilidad antibiótica y definir el esquema en base a ese resultado.

Financiamiento: YL es investigadora principal de proyecto Fondecyt regular 1190456.

Tabla 1. Dosis de medicamentos utilizados en esquema de primera línea de erradicación de *H. pylori*

Medicamento	Rango de peso	Dosis matinal (mg)	Dosis vespertina (mg)
Omeprazol o Esomeprazol*	15-24 kg	20	20
	25-34 kg	40	20
	> 35 kg	40	40
Amoxicilina, dosis estándar (dosis alta)	15-24 kg	500 (750)	500 (750)
	25-34 kg	750 (1.000)	750 (1.000)
	> 35 kg	1.000 (1.500)	1.000 (1.500)
Clarithromicina	15-24 kg	250	250
	25-34 kg	500	250
	> 35 kg	500	500
Metronidazol	15-24 kg	250	250
	25-34 kg	500	250
	> 35 kg	500	500
Bismuto	< 10 años	262 QID**	
	> 10 años	524 QID**	

*En caso de usar otro IBP, debe indicarse dosis equivalente. **QID= cuatro veces al día.

Referencias

- Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al; ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6):991-1003. doi: 10.1097/MPG.0000000000001594.
- Harris PR, Calderón-Guerrero OG, Vera-Chamorro JF, et al. [Adaptation to the reality of Latin America of the NASPGHAN/ESPGHAN 2016 Guidelines on the Diagnosis, Prevention and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Pediatrics]. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(5):809-827. doi: 10.32641/rchped.vi91i5.2579.
- Lucero Y, Lagomarcino AJ, Torres JP, et al. *Helicobacter pylori*, clinical, laboratory, and noninvasive biomarkers suggestive of gastric damage in healthy school-aged children: A case-control study. *Int J Infect Dis.* 2021;103:423-430. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.202.
- Arenas A, Serrano C, Quiñones L, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and effect on *Helicobacter pylori* eradication in a population from Santiago, Chile: cohort study and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):20070. doi: 10.1038/s41598-019-56399-7.
- O'Ryan ML, Lucero Y, Rabello M, et al. Persistent and transient *Helicobacter pylori* infections in early childhood. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):211-8. doi: 10.1093/cid/civ256.
- Jaime F, Villagrán A, Serrano C, Cerda J, Harris PR. Frequency of *Helicobacter pylori* infection in 144 school age Chilean children. *Rev Med Chile* 2013;141(10):1249-54. doi: 10.4067/S0034-98872013001000003.

Dres. Yalda Lucero Á. y Francisco Alliende G.

Introducción

Se puede definir emergencia endoscópica digestiva como la situación en la cual, de no mediar un procedimiento endoscópico antes de 2 h, el paciente tiene altas probabilidades de muerte o discapacidad severa. Las urgencias endoscópicas por su parte, son aquellas situaciones de riesgo que ameritan la realización de una endoscopia dentro de las siguientes 24-48 h, permitiendo una condición de seguridad, incluida la estabilización del paciente y período de ayuno. Este capítulo se enfocará en las 3 principales situaciones de emergencia/urgencia que implican la necesidad de endoscopia digestiva, vale decir, hemorragia digestiva, ingestión de cuerpo extraño e ingestión de cáusticos. A continuación, se desarrollará de forma concisa, cada una por separado. Para mayores detalles, se sugiere revisar las lecturas recomendadas al final de capítulo.

Hemorragia digestiva (HD)

Definiciones

Pérdida de sangre de forma evidente u oculta originada en cualquier segmento del tubo digestivo, ya sea por causa primaria de éste o secundaria a una enfermedad sistémica. Con fines operacionales se distingue la HD alta (HDA), como aquella originada en los segmentos proximales al ligamento de Treitz (incluye esófago, estómago y duodeno); HD media (HDM) como aquella originada entre dicho ligamento y la válvula ileocecal; y HD baja (HDB), como aquella originada en colon.

Epidemiología

Si bien, la HD manifestada como rectorragia en relación con una fisura anal, disentería infecciosa o alergia alimentaria, es relativamente frecuente en niños, las emergencias por HD son poco frecuentes. La mayor parte de las HD se originan en segmentos distales al ligamento de Treitz, sin embargo, cuando hablamos de situaciones de emergencia/urgencia que ameritan endoscopia, es más frecuente la HDA, motivo por el cual en este capítulo nos centraremos en ello.

Etiopatogenia

Las causas más frecuentes de HDA dependen de la edad del paciente, lo que permite orientar la aproximación diagnóstica (Tabla 1).

Manifestaciones clínicas

La HDA se puede manifestar como hematemesis o melena (en pacientes con tránsito intestinal acelerado puede evidenciarse como hematoquecia). Dependiendo del volumen y velocidad de la pérdida hemática, el paciente puede presentar distinto

Tabla 1. Causas más frecuentes de hemorragia digestiva alta según grupo etario

Recién nacidos	Lactantes	Preescolares	Escolares-adolescentes
Gastropatía erosiva (stress, fármacos)	Alergia alimentaria	Gastropatía erosiva (stress, fármacos)	Gastropatía erosiva (stress, fármacos, infección por <i>H. pylori</i>)
Alergia alimentaria	Esofagitis por reflujo	Síndrome de Mallory Weiss	Úlcera gastroduodenal
Esofagitis	Gastropatía erosiva (stress, fármacos)	Esofagitis por reflujo	Várices esofágicas
Coagulopatía	Úlcera gástrica	Úlcera gástrica	Coagulopatía
Úlceras gástricas	Malformación vascular	Várices esofágicas	
Malformación vascular		Coagulopatía	
		Malformación vascular	

grado de anemia y/o compromiso hemodinámico. Para estimar la severidad del sangrado se recomienda utilizar los criterios AHA-PALS, que la clasifica en leve (< 30% de pérdida de volumen sanguíneo), moderada (30%-45% de pérdida de volumen sanguíneo) y grave (> 45% de pérdida de volumen sanguíneo). Para más detalles se sugiere revisar la referencia 1 (Maconochie et al.).

Diagnóstico

En la anamnesis próxima, es relevante buscar información para determinar si efectivamente se trata de un sangrado digestivo (descartar sangre materna deglutida en recién nacidos y lactantes alimentados al pecho; descartar epistaxis/hemoptisis/colorantes en niños mayores), estimar la cuantía del sangrado y orientar a la etiología. Para esto último, es importante considerar la edad del paciente.

Dentro de los antecedentes personales, debe consultarse sobre episodios previos, sangrado de otros sitios, alguna patología previa (especialmente daño hepático crónico, atopia, inmunodeficiencia, cromosopatías y síndromes genéticos relacionados con malformaciones vasculares), cirugías, consumo reciente de fármacos; antecedentes familiares de atopia, enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis, malformaciones vasculares, coagulopatía.

En el examen físico, es fundamental la evaluación hemodinámica. En el examen segmentario deben buscarse signos de anemia, estigmas de daño hepático crónico y otros signos que puedan orientar a etiología.

Manejo / Tratamiento

Se recomienda en todo momento priorizar la estabilización del paciente de acuerdo con guía PALS.

- 1) El paciente debe quedar hospitalizado, en régimen cero y monitorizado. Excepción a esto son los pacientes que han presentado hematemesis escasa luego de vómitos repetidos, con hemodinamia estable y sin otros factores de riesgo (alta probabilidad de síndrome de Mallory Weiss).
- 2) Estabilización hemodinámica según corresponda.

- 3) Instalar sonda nasogástrica y aspirar suavemente. Esto permite descomprimir el estómago, disminuyendo las náuseas y vómitos y evidenciar la presencia de sangrado activo.
- 4) Solicitar exámenes de laboratorio: hemograma, grupo sanguíneo y Rh, pruebas de coagulación y función renal (perfil hepático y amonio en pacientes con sospecha de daño hepático crónico).
- 5) Iniciar tratamiento con inhibidor de bomba de protones endovenoso (omeprazol o esomeprazol 2 mg/kg/día en 2 dosis o equivalente).
- 6) Contactar a especialista con posibilidad de hacer endoscopia.
- 7) Si se sospecha origen variceal, se debe estabilizar rápidamente al paciente y realizar endoscopia antes de 12 h. Si el paciente tiene compromiso hemodinámico, antes de la endoscopia se puede indicar infusión de octeotride o terlipresina, con el fin de disminuir la circulación esplácnica.
En caso de encontrar várices esofágicas, el tratamiento de elección es la ligadura endoscópica. En caso de várices gástricas, la primera opción es escleroterapia. En caso de sangrado en napa, en que no es posible hacer las terapias antes señaladas, se puede utilizar Hemospray® como puente a una solución endoscópica más definitiva o a una cirugía en un segundo tiempo.
Si no mejora con la terapia endoscópica o no hay acceso expedito a ésta, se puede instalar sonda Sengstaken-Blackmore (en pacientes mayores de 40 kg). Si el sangrado no cesa con las medidas anteriores, considerar realización de shunt porto-sistémico transyugular intrahepático (TIPS).
- 8) Si se sospecha origen no variceal de gran cuantía, con compromiso hemodinámico, es recomendable la realización de endoscopia antes de 12 h, una vez estabilizado el paciente.

En otros casos de hemorragia no variceal, es recomendable realizar endoscopia antes de 24 h, pues esto aumenta la probabilidad de encontrar la lesión responsable y eventualmente hacer terapia.

La terapia endoscópica depende de la lesión evidenciada. En casos de úlcera debe utilizarse la clasificación de Forrest para definir terapia. Se recomienda realizar doble terapia, incluyendo inyección de solución de adrenalina y clampeo con clip. Otras opciones son coagulación, argón plasma, ligadura. En caso de sangrado difuso, sin posibilidad de terapia efectiva con las técnicas antes mencionadas, se puede aplicar Hemospray®.

En caso de hemorragia masiva o persistente que no ha sido posible controlar con técnicas endoscópicas, cabe recurrir a angiografía y embolización o bien a la resolución quirúrgica.

Ingestión de cuerpo extraño (CE)

Introducción

Es un motivo de consulta relativamente frecuente en los servicios de urgencia pediátricos, constituyendo un problema potencialmente grave e incluso fatal. Es la segunda causa de endoscopia digestiva de urgencia en pediatría.

Epidemiología

Suele ser un accidente, que ocurre principalmente en el hogar en menores de 5 años. También se observa a edades mayores, particularmente en pacientes con algún trastorno neuropsiquiátrico. La impactación de CE se observa con mayor frecuencia frente a ingestión de objetos de mayor tamaño y en pacientes con daño neurológico, enfermedad neuromuscular y en aquellos con algún tipo de patología esofágica que se asocie a estenosis o trastorno de la motilidad.

Etiopatogenia

La mayoría de los CE ingeridos logran migrar a través del tubo digestivo sin inconvenientes, hasta su eliminación. Sin embargo, un grupo de ellos puede impactarse, pudiendo causar daño de la mucosa u obstrucción. El esófago es el sitio más frecuente de impactación dado su menor distensibilidad, menor fuerza propulsora y por la presencia de zonas anatómicamente más estrechas, como el músculo cricofaríngeo, la impronta aórtica y la unión esofagogástrica. Una vez que pasan el esófago, la probabilidad de evolucionar exitosamente es del 95%. Sin embargo, debe tenerse en cuenta otras zonas que se han asociado a cierta dificultad para el paso de CE, como el píloro y la válvula ileocecal.

Los CE que tienen mayor riesgo de impactación son los de mayor tamaño, los cortopunzantes, las pilas de botón y los magnetos. Las pilas de botón, adicionalmente al daño mecánico por presión, pueden generar lesiones corrosivas por flujos de corrientes o si esta se rompe, por eliminación de sustancias químicas. Los objetos cortopunzantes y magnetos múltiples pueden producir perforación por efecto mecánico.

Manifestaciones clínicas

Cerca de la mitad de los CE consultan por el reporte de un testigo, sin que haya evidencia de síntomas. Los casos sintomáticos pueden presentar tos y disfonía en el momento en que el CE se encuentra cercano a la vía aérea; luego, odinofagia, disfagia, sialorrea, dolor retroesternal, dolor abdominal, vómitos. En casos de perforación e inflamación del tejido circundante (mediastinitis o peritonitis) puede haber dolor intenso, fiebre y eventual compromiso hemodinámico.

Diagnóstico

La sospecha se basa esencialmente en la historia clínica. La mayoría de los CE son radiopacos, por lo que el estudio inicial debe incluir radiografía simple de cuello, tórax y abdomen con proyecciones anteroposterior y lateral. Estas imágenes con alta probabilidad permitirán definir la ubicación del CE, así como algunas de sus características físicas. Por otra parte, si se objetiva presencia de enfisema subcutáneo, neumomediastino, neumotórax o neumoperitoneo, signos inequívocos de perforación, obliga a reevaluar los pasos a seguir, particularmente respecto a la técnica de extracción.

En caso de sospecha de ingestión de CE radiolúcido en un paciente sintomático, se debe programar endoscopia a la brevedad. Cuando la radiografía es normal y el paciente está asintomático, pero con un alto índice de sospecha de ingestión, es planteable la posibilidad de que se trate de un CE radiolúcido y en este caso, se puede tomar radiografía luego de la ingestión de una pequeña cantidad de medio de contraste

diluido (idealmente hidrosoluble) o bien un scanner. En caso de no contar con estos recursos, la mejor alternativa es realizar una endoscopia digestiva alta.

Manejo

Siempre debe priorizarse la evaluación/manejo de acuerdo con las guías PALS, tomando especial precaución respecto a la vía aérea. Habitualmente el examen físico es normal y no suele aportar información adicional respecto al CE eventualmente ingerido.

En el *triage* de urgencia, deben ingresarse para evaluación inmediata los pacientes con síntomas obstructivos respiratorios, inestabilidad hemodinámica, sospecha de ingestión de batería de botón, objeto cortopunzante, más de 1 magneto (o 1 magneto y otro objeto metálico) y aquellos pacientes con otros síntomas como sialorrea, disfagia, vómitos, dolor torácico. Luego de la evaluación inicial se deben tomar las radiografías señaladas previamente.

El enfrentamiento en urgencia depende de la edad del paciente, presencia de síntomas, tipo de CE, ubicación y última ingesta de alimentos. Si la radiografía es normal (CE radiolúcido) y el paciente está sintomático, debe programarse endoscopia a la brevedad posible; esto incluye la impactación de bolo alimentario. Se deben hospitalizar e indicar extracción endoscópica inmediata los pacientes con CE esofágico sintomático o batería de botón (este último idealmente antes de 2 h); también los CE proximales al ángulo de Treitz que sean cortopunzantes o ≥ 2 imanes o 1 imán más otro objeto metálico. Existe evidencia de que, en caso de ingestión de batería de botón, la administración oral de miel o sucralfato en espera de la endoscopia disminuye el daño tisular; en el caso de la miel, debería utilizarse sólo en niños > 1 año, en dosis de 10 mL cada 10 min por 6 veces. En el caso del sucralfato debería usarse 10 mL cada 10 minutos por 3 veces. En las Figuras 1 a 5 se resume el manejo de distintos tipos de CE radioopacos.

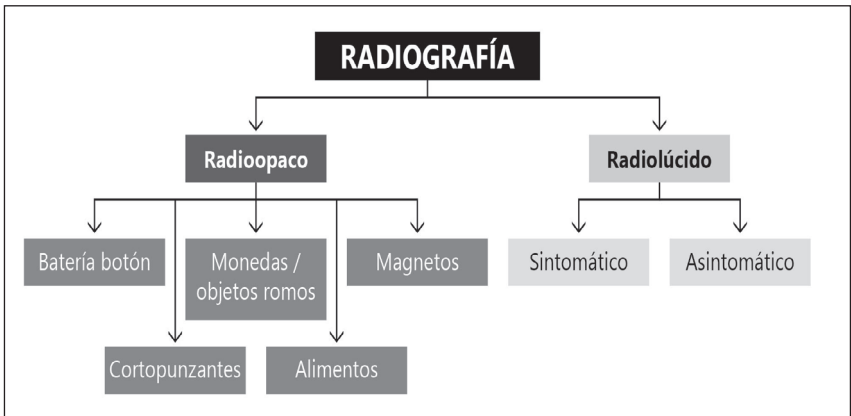


Figura 1. Clasificación de cuerpos extraños ingeridos de acuerdo a manejo.

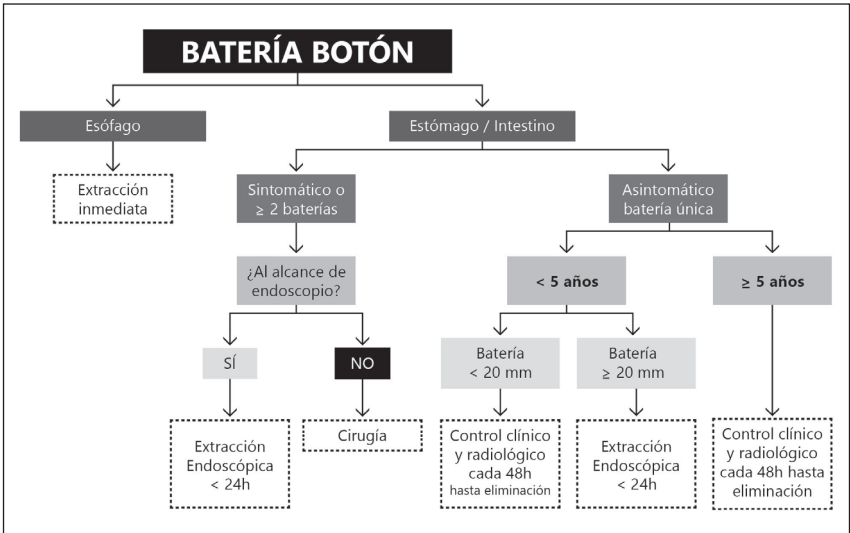


Figura 2. Flujograma de manejo de batería de botón ingerida.

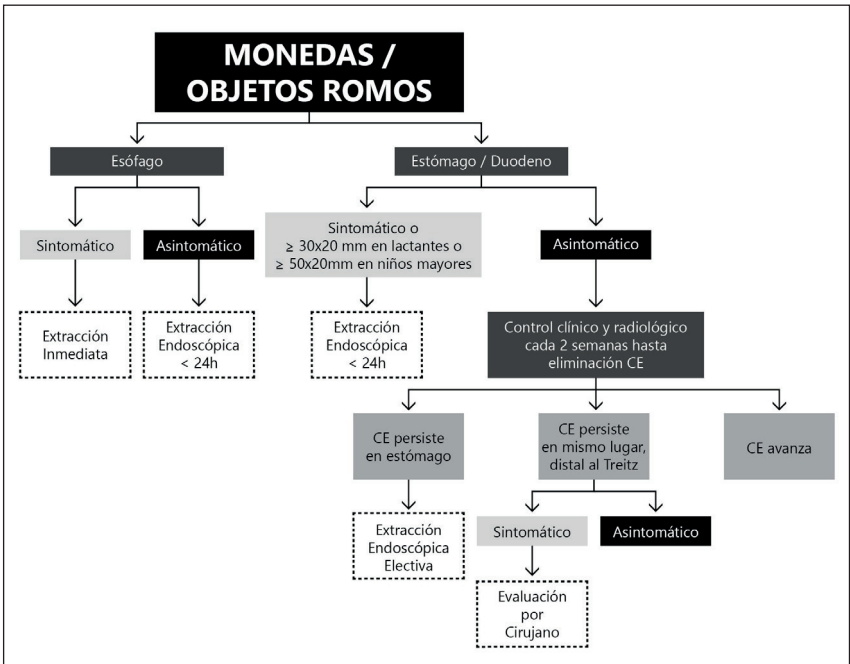


Figura 3. Flujograma de manejo de cuerpo extraño radioopaco y romo ingerido.

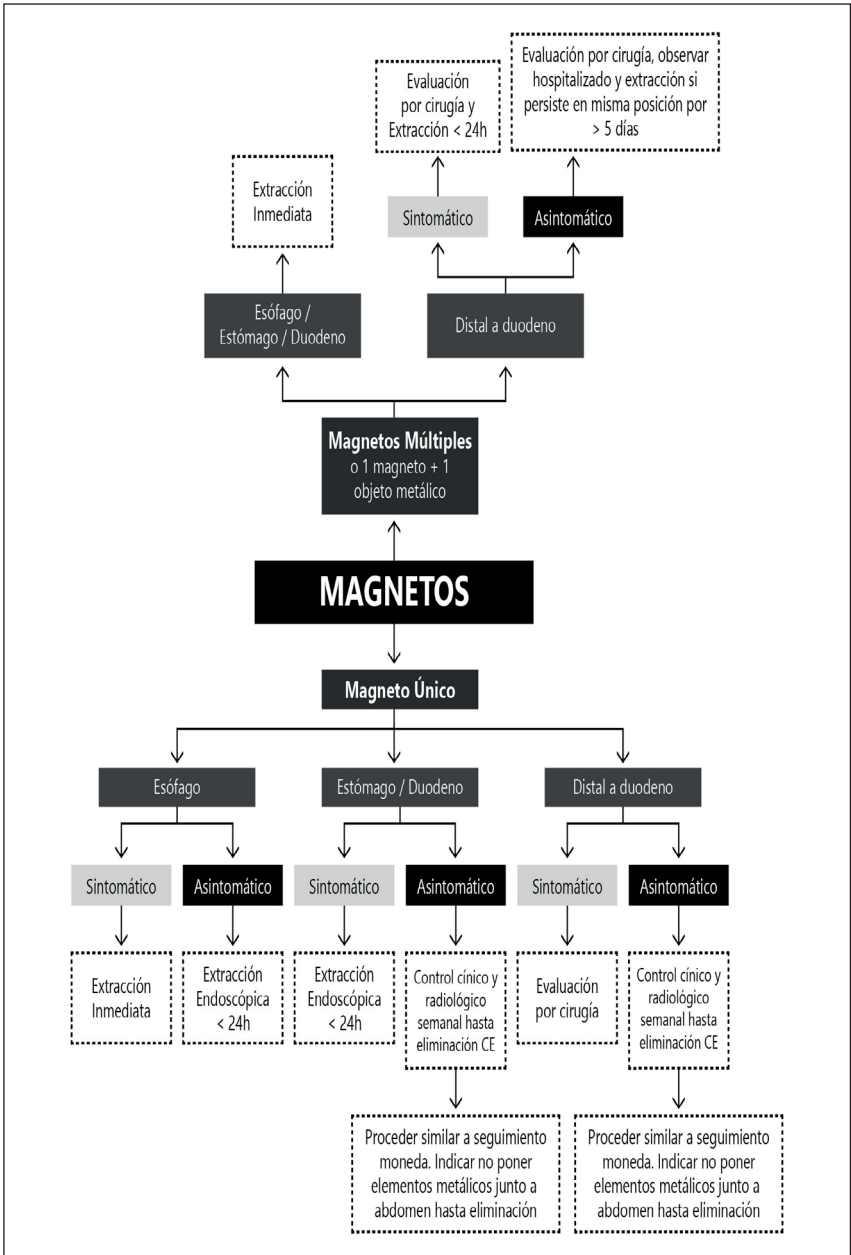


Figura 4. Flujograma de manejo de magnetos ingeridos.

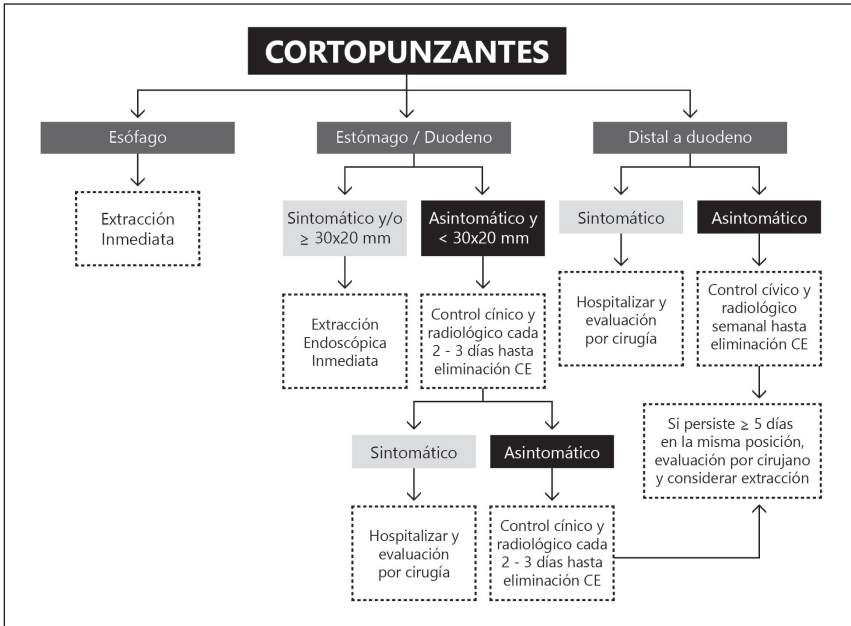


Figura 5. Flujograma de manejo de cuerpo extraño cortopunzante ingerido.

Ingestión de cáusticos

Introducción

Los cáusticos son sustancias químicas que pueden producir daño a los tejidos que contactan. Habitualmente son productos de uso doméstico, especialmente de limpieza. El almacenamiento de estos productos en contenedores atractivos para los niños, especialmente envases de bebidas gaseosas, aumenta el riesgo de ingestión accidental. Son accidentes prevenibles con educación y adecuado manejo de sustancias.

Epidemiología

En la gran mayoría de los casos pediátricos es accidental, a diferencia de lo que ocurre en la adolescencia o adultez, en que muchas veces se trata de un acto deliberado con fines de autoeliminación. El 7%-25% de los pacientes que ingieren cáusticos quedan con lesiones permanentes (estenosis esofágica o pilórica).

Etiopatogenia

Las sustancias ingeridas pueden ser líquidas (lo más frecuente, pueden asociarse a lesiones circunferenciales), en polvo o escamas (se asocian a lesiones de orofaringe, vía respiratoria y esófago superior) o sólidas (afectan predominantemente orofaringe y zona supraglótica).

El daño tisular por cáusticos se produce por una reacción química al entrar la sustancia en contacto directo con el tejido. Según su pH, los cáusticos se clasifican en:

- **Álcalis, pH > 7** (ej. soda cáustica, hipoclorito de sodio, amoníaco, hidróxido de potasio): producen necrosis por licuefacción, con desnaturalización de proteínas, saponificación de grasas, trombosis de capilares y retención de agua. Al daño químico, se suma el daño térmico resultante de la reacción exotérmica que busca equilibrar el pH del tejido. Tienden a producir un daño más profundo y extenso que los ácidos. En general, se ingieren en mayor cantidad que los ácidos, ya que son insípidas, inodoras y de mayor viscosidad. Producen de preferencia lesiones esofágicas y son más dañinos aquellos con $\text{pH} \geq 12$.
- **Ácidos, pH < 7** (ej. clorhídrico o muriático, sulfúrico, nítrico, peróxido de hidrógeno): producen necrosis por coagulación, con la consiguiente degradación de proteínas y pérdida de agua. En general la ingesta es de menor volumen que con los álcalis, por el mal sabor y dolor que se produce al contactar la mucosa oral. Producen mayor daño aquellos con $\text{pH} \leq 2$.

El daño tisular comienza en cuanto el cáustico entra en contacto con la mucosa, sin embargo, las lesiones macroscópicas pueden no ser evidentes hasta 6 h luego de la ingesta y no es hasta 12-24 h que el daño se encuentra consolidado.

El pronóstico está determinado por el tipo de sustancia, la cantidad ingerida, la concentración de esta, el tiempo de contacto con la mucosa y el manejo inicial.

Si bien, frente a ingestas masivas el daño puede ser difuso, las zonas más afectadas son aquellas que por su actividad motora intrínseca permiten un mayor tiempo de contacto con el cáustico: esfínter esofágico superior e inferior, impronta esofágica del arco aórtico y piloro.

Manifestaciones clínicas

Son variables y dependen de la edad del paciente y factores relacionados con el producto y la ingesta. El paciente puede llegar solo con el antecedente anamnésico, sin síntomas ni lesiones evidentes. Habitualmente está el antecedente de vómitos (ya sea espontáneos o inducidos por cuidador). En los casos sintomáticos pueden presentarse dolor en cavidad oral, odinofagia, disfagia o sialorrea. En pacientes con compromiso de vía aérea puede haber estridor, disnea, disfonía. En casos con perforación de tracto digestivo puede haber fiebre, compromiso hemodinámico, dolor torácico o abdominal intenso, enfisema subcutáneo.

La ausencia de lesiones en boca no descarta la presencia de lesiones en el resto del tubo digestivo; al igual que la presencia de lesiones orofaríngeas no es predictora de lesiones más distales.

Los pacientes con lesiones profundas en esófago pueden evolucionar en 2-3 semanas hacia la estenosis, la que se puede sospechar por la presencia de disfagia o impacción de bolo alimentario.

Diagnóstico

La información aportada por los padres, cuidadores o por el propio paciente permitirán plantear la posibilidad de ingestión de cáusticos. En algunos casos, la

presencia de lesiones orales o periorales permitirán darle consistencia a lo aportado por la anamnesis. Es importante consultar sobre el tipo de producto ingerido, cantidad y concentración. Con esos datos, se debe llamar a Centro Toxicológico especializado (CITUC +56 2 2 635 3800) y confirmar que se trate de un potencial cáustico.

Si la historia clínica es altamente sugerente de ingestión de cáusticos, el estudio diagnóstico debe completarse con una endoscopia digestiva alta. Esta debe realizarse entre 12 y 48 h luego de la ingesta. Si se realiza antes, podría subestimarse el daño; si se realiza posterior a eso, aumenta el riesgo de perforación. La severidad del daño se categoriza de acuerdo con la clasificación de Zargar, que permite establecer un pronóstico y definir conductas terapéuticas (Tabla 2).

Los pacientes que hayan tenido daño circunferencial en esófago deben seguirse con radiografía esófago-estómago-duodeno y/o endoscopia 2-4 semanas luego del evento para determinar la presencia de estenosis.

Manejo

En el enfrentamiento inicial deben seguirse los lineamientos de la guía PALS. En caso de presentar estridor, el paciente debe ser intubado precozmente. Debe asegurarse vía venosa, mantener aporte hidroelectrolítico, analgesia e iniciar inhibidores de bomba de protones vía endovenosa. La Figura 6 muestra flujograma de manejo específico.

Pacientes con lesión 2B de Zargar producida por álcalis, pueden beneficiarse de un curso corto de corticoides endovenosos (metilprednisolona 1 g/1,73 m²/d por 3 días). Considerar antibióticos sistémicos en caso de lesión \geq 2B de Zargar y sospecha de perforación.

Los pacientes con ingestión intencional deben ser evaluados por psiquiatría.

Todo paciente con Zargar \geq 2B debe ser controlado por especialista que tenga experiencia en endoscopia terapéutica. Los protocolos de seguimiento recomiendan realizar radiografía esófago-estómago-duodeno a las 2-3 semanas luego del evento o, en su defecto, realizar endoscopia. En caso de estenosis crítica, deberá iniciarse un plan de dilatación endoscópica y eventualmente cirugía. En el largo plazo pueden desarrollar cáncer de esófago, por lo que deberían mantenerse en seguimiento permanente.

Tabla 2. Clasificación de Zargar de lesiones por cáusticos

Tipo	Hallazgo endoscópico	Pronóstico
0	Normal	Recuperación completa
1	Edema y eritema de mucosa	Recuperación completa
2A	Friabilidad, hemorragia y ulceraciones superficiales	Estenosis poco probable
2B	2A + Ulceraciones profundas	Alto riesgo de estenosis, bajo de perforación
3A	Áreas de necrosis pequeñas y circunscritas	Alto riesgo de estenosis, moderado de perforación
3B	Necrosis extensa	Alto riesgo de estenosis y perforación
4	Perforación	Alta mortalidad

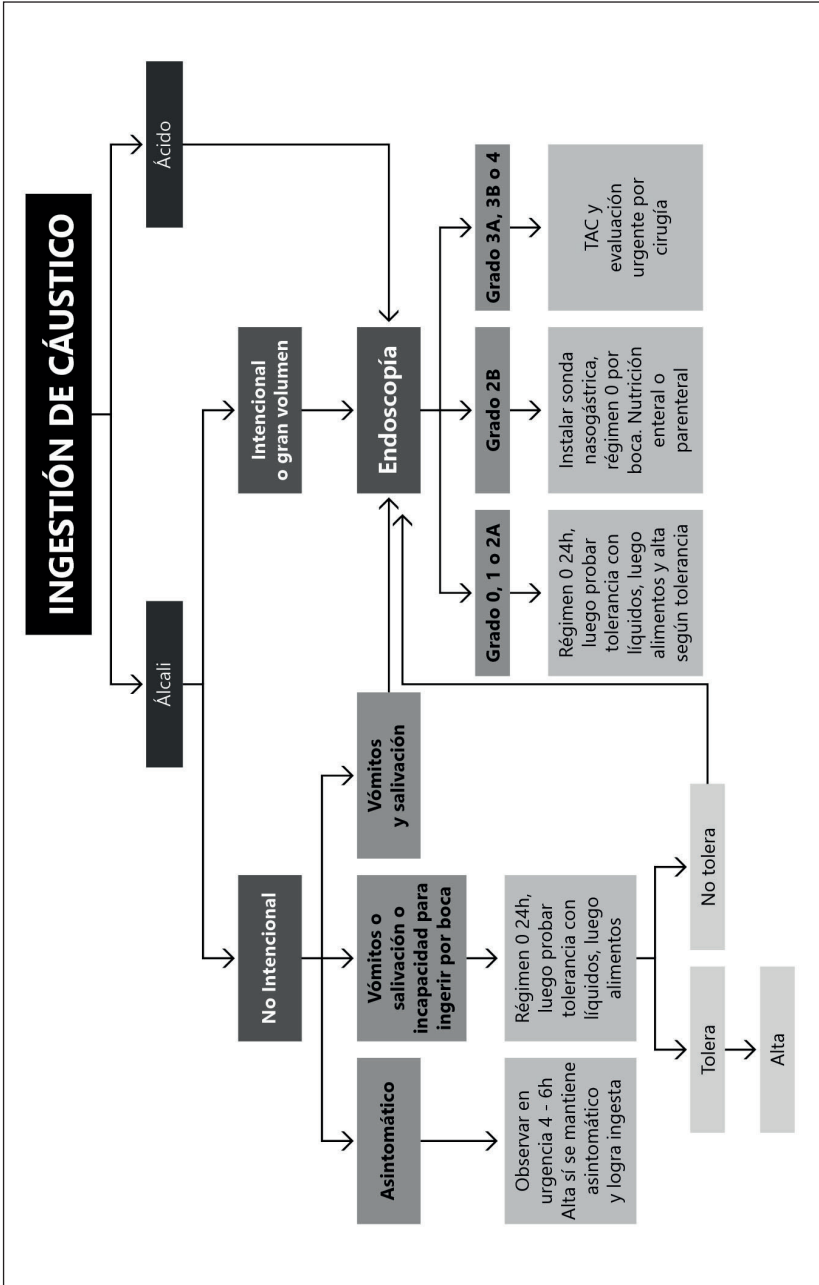


Figura 6. Flujo de manejo de la ingestión de cáusticos.

Referencias

1. Maconochie IK, Aickin R, Hazinski MF, et al; Pediatric Life Support Collaborators. Pediatric Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2020;156:A120-A155. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.09.013.
2. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy*. 2017 Jan;49(1):83-91. doi: 10.1055/s-0042-111002.
3. Comité Nacional de Gastroenterología. Consenso Nacional de Urgencias Endoscópicas en Pediatría 2016. Resumen ejecutivo [Emergency Endoscopic Consensus 2016. Executive summary]. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(1):96-98. Spanish. doi: 10.5546/aap.2017.96.
4. Poddar U. Diagnostic and therapeutic approach to upper gastrointestinal bleeding. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):18-22. doi: 10.1080/20469047.2018.1500226.
5. Hoffman RS, Burns MM, Gosselin S. Ingestion of Caustic Substances. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1739-1748.
6. Fung BM, Sweetser S, Wong Kee Song LM, Tabibian JH. Foreign object ingestion and esophageal food impaction: An update and review on endoscopic management. *World J Gastrointest Endosc*. 2019;11(3):174-192. doi: 10.4253/wjge.v11.i3.174.
6. Rios G, Alliende F, Miquel I, Arancibia ME. Extracción endoscópica de cuerpos extraños digestivos. *Rev Chil Pediatr* 2013;84(5):505-512.

TRASTORNOS FUNCIONALES GASTROINTESTINALES (TFG) EN PEDIATRÍA

Dras. Pamela Jofré P. y Marianne Krebs S.

Introducción

En este capítulo usaremos la sigla TFG, para referirnos a un conjunto de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes, donde no hay anomalías bioquímicas o estructurales demostrables y afectan de un modo variable, y frecuente, a niños de diferentes edades. La importancia no sólo radica en su alta frecuencia, sino también en el fuerte compromiso de la calidad de vida del niño que lo padece, su funcionamiento social y la repercusión familiar de todos estos eventos. Aún persiste confusión con el término dolor abdominal recurrente (DAR), que se refiere fundamentalmente a un trastorno funcional, en el que hay que descartar causas orgánicas.

Al igual que en adultos, el diagnóstico de los TFG toma en cuenta los criterios de ROMA. En el caso de los niños, ellos fueron implementados en la segunda versión (1999) y se incluyeron 4 trastornos considerados fundamentales, en ese momento: vómitos, dolor abdominal, diarrea funcional y alteraciones de la defecación. Luego, en el año 2006 se publicó ROMA III, que se considera la versión más inclusiva en el ámbito pediátrico, y agrupa a los TFG en dos grandes categorías, de acuerdo con las diferencias que existen en las distintas edades pediátricas. Un grupo quedó constituido por los menores de 5 años y abarca y describe TFG desde los neonatos hasta preescolares y el otro hace referencia a TFG en escolares y adolescentes entre 5 y 18 años.

Actualmente rige ROMA IV (2016), que se logró luego de 10 años de la anterior, y eso aportó evidencia científica consistente, para definir algunos cambios. De todas formas, aun se requieren muchos estudios en niños, porque en algunos temas aún existe carencia de argumentos sólidos, que permitan grandes conclusiones. Una novedad importante de la última versión es que fueron reconocidos las náuseas y vómitos funcionales como TFG, que además se asumió el rol de anomalías inmunes de la mucosa, así como alteraciones de la microbiota intestinal, en la génesis de los procesos conducentes a varios de los trastornos que describiremos en las manifestaciones clínicas de este capítulo.

Finalmente, podemos decir, y es común entre adultos y niños, que la publicación de esta última versión al referirse a los TFG como “trastornos del eje cerebro-intestino”, nos amplía la visión y entendimiento que se debe tener en la orientación diagnóstica y sus variables, así como en el tratamiento. Aún falta mucho por describir en cuanto a la génesis de los TFG y los aportes de ello permitirán abordar con mejores certezas los enfoques terapéuticos.

Lo que no ha cambiado con el paso de los años, desde ROMA II a IV, es que el abordaje terapéutico recomendado, sigue siendo el enfoque biopsicosocial; el que se ha podido nutrir con el conocimiento y resultado de algunas estrategias muy atractivas como, por ejemplo, la utilización de cierto tipo de psicoterapias o la hipnosis dirigida al sistema digestivo.

Epidemiología

Los TFG son muy frecuentes a toda edad, predominando en los primeros meses de vida el reflujo fisiológico del lactante y los cólicos infantiles. En niños mayores, predominan los trastornos asociados a dolor abdominal, como el intestino irritable y el dolor abdominal funcional no especificado.

Otro aspecto de la infancia es que la constipación funcional, es altamente prevalente a toda edad, por lo que se requiere una buena aproximación al tema y por ello hay un capítulo aparte en este libro.

En términos generales, los estudios muestran que la posibilidad de padecer un TFG en la infancia es de 37,9% en el período de lactante, 21,4% en preescolares y 25% en escolares y adolescentes.

Destacamos la importancia de la alta prevalencia, dado el impacto que los TFG tienen en la calidad de vida de los niños y sus familias. Se trata de niños que presentan mayor ausentismo escolar, consultan con más frecuencia en hospitales y sus madres faltan más tiempo al trabajo respecto a las de aquellos niños que no lo padecen.

Fisiopatología

Los TFD no siguen la lógica del dolor agudo, es decir, no hay una anomalía específica para explicarlo, e incluso se pierde el concepto de dolor como señal protectora (ej.: evitación de alguna conducta).

Se reconoce que hay estímulos físicos precoces que modularían las vías del dolor y, de hecho, son considerados factores predisponentes a TFG en pediatría como, por ejemplo: la estenosis hipertrófica del píloro y alergia alimentaria. La génesis de estos trastornos involucra una complejidad de estructuras, cuyo conocimiento ha sido vertiginoso en los últimos años, y se denomina neurogastroenterología a esta rama de la medicina que ha estudiado la compleja relación entre el sistema motor digestivo, sistema inmune intestinal, vías neuronales y receptores, así como la relación estrecha que existe entre los anteriores y los componentes lumbales (microbiota y otros).

Así, hoy se conoce a los TFG como trastornos del eje cerebro-intestino, lo que intenta explicar la influencia de factores ambientales, emocionales, genéticos, culturales, vivenciales, alimentarios, biológicos y estructurales, que facilitan su expresión y en algunos casos su severidad. Derivado de este conocimiento, es que el tratamiento que se requiere es una respuesta multifactorial e integral, que considere dicha complejidad e intentará ser abordada en este capítulo, al menos, en los trastornos más frecuentes.

Manifestaciones clínicas

Los TFG, así como la mayoría de las condiciones que la medicina clínica infantil enfrenta, fundamentan el diagnóstico en la clínica. Bajo esa idea, los criterios actuales, se clasifican de acuerdo con la edad en dos grandes grupos:

Menores de 5 años (G)

Regurgitación del lactante (G1), síndrome de rumiación (G2), síndrome de vómitos cíclicos (G3), cólicos del lactante (G4), diarrea funcional (G5), disquesia del lactante (G6) y constipación funcional (G7).

Mayores de 5 años (H)

- Trastornos de náuseas y vómitos funcionales (H1); que incluyen: Síndrome vómitos cíclicos (H1a), náuseas y vómitos funcionales (H1b), síndrome de rumiación (H1c) y aerofagia (H1d).
- Trastornos de dolor abdominal funcional (H2), incluyendo: dispepsia funcional (H2a), síndrome intestino irritable (H2b), migraña abdominal (H2c), dolor abdominal funcional no especificado de otra manera (H2d).
- Trastornos funcionales de la defecación (H3): constipación funcional (H3a) e incontinencia fecal no retentiva (H3b).

A continuación, analizaremos clínicamente los más frecuentes TFG:

G1. Regurgitación del lactante

Es el reflujo gastroesofágico (RGE) que logra ser apreciado. No es una enfermedad. Es el paso involuntario de contenido gástrico al esófago. Se diferencia del vómito, que es un reflejo del sistema nervioso central, que utiliza musculatura autonómica y esquelética, con expulsión violenta del contenido gástrico. Tampoco es rumiación, es decir, la masticación y deglución de contenido alimentario retornado a la faringe y boca, previamente masticado y deglutido.

Criterios diagnósticos: niño sano entre 3 semanas y 12 meses de vida, que presenta dos o más regurgitaciones por día, durante 3 o más semanas, con ausencia de náuseas, hematemesis, aspiración, apnea, vómitos biliosos, falla de medro, dificultad con la alimentación o deglución o posturas anormales.

G2. Síndrome de rumiación en niños menores de 5 años

Regurgitación de contenido gástrico a la boca con el propósito de autoestimulación. El diagnóstico debe cumplir con las siguientes características, por al menos 2 meses: contracciones repetidas de los músculos abdominales, el diafragma y la lengua; regurgitación sin esfuerzo, expulsado desde la boca o vuelto a masticar y deglutir; y, además, tres o más de las siguientes situaciones: inicio entre los 3 y 8 meses de vida, sin respuesta a tratamiento de RGE, sin signos de enfermedad acompañante, no ocurre durante el sueño, ni mientras el lactante interactúa con otros.

G3 en menores de 5 años. H1a en mayores de 5 años. Síndrome de vómitos cíclicos

Debe cumplir todos los siguientes eventos: pacientes que presentan dos o más episodios paroxísticos de vómitos incoercibles, con o sin náuseas, que duran de horas a días, dentro de un período de 6 meses. Se trata de episodios estereotipados en cada paciente y pueden presentarse crisis separadas por semanas o meses con retorno a la situación basal y normal entre ellos (períodos intercrisis asintomático). Se debe descartar clínicamente alguna patología asociada.

La frecuencia es variable, entre 1 a 70 episodios en un año, que pueden ser esporádicos o a intervalos regulares. Generalmente comienzan a la misma hora del día, muy temprano en la mañana o en la tarde-noche. Tienen inicio y fin brusco. Se puede acompañar de síntomas prodrómicos como mucha salivación, intolerancia a la luz, ruidos u olores, cefalea, dolor abdominal, exantema, fiebre y hasta leucocitosis. Puede existir el antecedente de migraña materna y ser desencadenado por factores psicosociales.

G4. Cólicos del lactante

Es un trastorno conductual que aparece entre primer y cuarto mes de vida, con períodos prolongados de llanto y malestar, difícil de consolar. No tiene desencadenante claro y tiende a ser más frecuente por la tarde-noche. El diagnóstico requiere que el inicio y fin de los síntomas sea antes de los 5 meses de edad, que los episodios sean recurrentes y prolongados con llanto, queja o irritabilidad, sin causa aparente y que no pueden ser prevenibles ni resueltos por los cuidadores. No debe existir falla de medro, fiebre o enfermedad alguna.

Para los cuidadores, son episodios muy angustiantes debido a lo persistente e inconsolable del llanto, la expresión facial de dolor, la presencia de distensión abdominal, aumento de gases y rubicundez que pueden estar asociados. El diagnóstico puede apoyarse objetivando la respuesta positiva a maniobras calmantes de masaje o balanceo.

G5. Diarrea funcional

También llamada diarrea cónica inespecífica. Se asocia al consumo excesivo de azúcares simples, como fructosa y sorbitol, principalmente en forma de jugos. Es necesario cumplir con los siguientes criterios clínicos: cuatro o más deposiciones sueltas, diarias e indoloras. Generalmente tienen mucosidad o restos alimentarios sin digerir, con duración mayor a un mes, de inicio entre los 6 y 60 meses de edad y sin fallo de medro en relación con ingesta calórica adecuada.

G6. Disquecia del lactante y G7. Constipación funcional

Por ser trastornos de la defecación y su frecuencia muy alta a toda edad, serán tratados en un capítulo específico de este libro.

H1b1. Náuseas y H1b2 vómitos funcionales

Se trata de pacientes mayores de 5 años que, durante al menos 2 meses, presentan náuseas por lo menos 2 veces a la semana, generalmente no relacionado a las comidas, las que no se asocian claramente con vómitos. Puede existir uno o más episodios semanales de vómitos, que no deben ser autoinducidos.

Los síntomas no se pueden atribuir a otra condición.

H1d. Aerofagia

Se presenta más frecuentemente en pacientes con problemas cognitivos. Se caracteriza por la presencia de los siguientes síntomas por al menos 2 meses: excesiva deglución de aire, distensión abdominal por aire intraluminal, que aumenta

durante el día y eructos repetitivos o aumento de la flatulencia. Todo ello posterior a una evaluación médica apropiada, donde los síntomas no pueden atribuirse a otra condición.

H2a. Dispepsia funcional

Debe cumplir uno o más de los siguientes síntomas, al menos cuatro días al mes, por dos meses: plenitud posprandial, saciedad precoz y dolor epigástrico o acidez y no estar asociado con la defecación. Existen 2 subgrupos:

- A:** Síndrome de distrés posprandial: plenitud posprandial y saciedad precoz que impiden terminar de comer. Puede asociarse a distensión abdominal, náuseas o eructos.
- B:** Síndrome de dolor epigástrico: dolor o acidez epigástricos que interfieren con la actividad normal y no se alivia con la expulsión de gases ni con la defecación. Puede ocurrir en ayunas y aliviarse con la comida.

H2b. Síndrome intestino irritable

Presencia de dolor abdominal al menos 4 días al mes, que no se resuelve al eliminar la constipación y está asociado, por al menos dos meses, a uno o más de lo siguiente: está relacionado con la defecación, hay cambios en la frecuencia de defecación y cambios en la forma o apariencia de las deposiciones.

Existen 4 subtipos: con constipación, con diarrea, con ambos e indefinido.

H2c. Migraña abdominal

Presencia de todos los siguientes síntomas, al menos dos veces a la semana, por 6 meses: dolor abdominal periumbilical, en línea media o difuso, paroxístico, que duran 1 hora o más. Hay semanas o meses sin dolor. El dolor es incapacitante e interfiere con las actividades diarias. Cada paciente tiene síntomas estereotipados. El dolor es asociado con dos o más de los siguientes síntomas: anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, fotofobia o palidez. Además, no hay otra condición médica asociada que explique el cuadro.

H2d. Dolor abdominal funcional no especificado de otra forma

El dolor abdominal es crónico, ocurre al menos 4 veces al mes, por al menos 2 meses y se caracteriza por: ser episódico o continuo y no se relaciona a eventos fisiológicos.

No cumple criterios de migraña abdominal, dispepsia ni síndrome intestino irritable.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos son todos de índole clínico como se ha explicitado, no obstante, en los casos de dolor asociado a diarrea, los expertos han recomendado que se intente descartar enfermedad celíaca.

Tratamiento

Como ya se ha dicho, el tratamiento de los pacientes con TFG sólo es posible de llevar a cabo adecuadamente, si aplicamos el modelo biopsicosocial. La hipersensibilidad visceral puede intentarse modular con algunos fármacos, pero debe ser en conjunto a la consideración de otras variables, de acuerdo con el tipo de TFG y por supuesto al niño y su familia. El objetivo primordial es, sin duda, no sólo manejar un síntoma específico, sino mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

G1. Regurgitación del lactante

Sólo debe observarse al niño, constatar que no hay señales de alarma, como inadecuado incremento ponderal o llanto excesivo, y educar adecuadamente a la familia.

G2. Rumiación del lactante

La intervención se hace en los cuidadores del lactante, favoreciendo conductas empáticas hacia el niño, educando y observando que se cumplan metas nutricionales.

G3 H1A. Síndrome de vómitos cíclicos

En la fase inicial se intentan medidas preventivas como buena higiene del sueño, adecuada hidratación, evidenciar los posibles gatillantes y tratar de manejarlos, sean ellos alimentos, emociones, conductas, etc. En una segunda fase, si no hay buena respuesta y persiste la mala calidad de vida, se puede usar ciproheptadina, propranolol y otros fármacos. Muchas veces es necesario descartar enfermedades complejas que pueden simular este TFG, como las enfermedades metabólicas y los tumores del sistema nervioso central sobre todo al inicio de los síntomas.

G5. Diarrea funcional

En este caso el niño se beneficia de la supresión de excesivos jugos y alimentos que contengan fructosa o sorbitol.

H1. Náuseas y vómitos funcionales

En estos pacientes, que pueden tener muy mala calidad de vida, se ha intentado usar las terapias cognitivo-conductuales y la hipnosis con resultados variables y hay poca experiencia en nuestro medio. En términos farmacológicos la ciproheptadina ha sido un muy buen aporte en los últimos años.

H2. Dispepsia funcional

Se deben evitar los gatillantes alimentarios, como comidas excesivamente ricas en grasas, voluminosas o muy condimentadas. Los pacientes con acidez se benefician del uso de inhibidores de bomba de protones, dado que eso permite disminuir síntomas de acuerdo con el concepto de hiperalgesia visceral. Algunos pacientes pueden beneficiarse del uso de ciproheptadina.

H2bcd o trastornos asociados a dolor

El tratamiento de los cuadros de dolor abdominal funcional en el marco de los TFG, es por excelencia donde la aplicación del modelo biopsicosocial merece detenernos un poco. Es fundamental manejar factores ambientales como estrés escolar, ansiedad, impulsividad, etc. También diversas terapias, con foco en lo conductual, han sido exploradas incluido experiencias breves con *mindfulness*, hipnosis y terapias cognitivo-conductuales dirigidas al intestino se han publicado recientemente. En ocasiones, será necesario influir en el ambiente escolar, familiar y social, apoyándose en los profesionales correspondientes. Los niños con constipación asociada se beneficiarán de su tratamiento, y aquellos donde predomina la diarrea, lo harán de la disminución de lactosa y el consumo de oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAs). Desde el punto de vista no farmacológico, la evidencia aún no apoya masivamente el uso de terapias denominadas complementarias. Sólo hay evidencia que señala al aceite de menta como muy recomendable, pero en nuestro medio no se dispone de él. Los probióticos han sido muy atractivos y el mercado disponible es amplio, pero los resultados actuales son levemente superiores al placebo en el caso de *lactobacillus rhamnosus* y *reuteri*.

A modo de resumen, podemos decir que los TFG son muy frecuentes y tienen la capacidad de comprometer en forma importante la calidad de vida del niño y su familia. La recomendación actual de expertos (ROMA IV) se fundamenta principalmente en el cuadro clínico para el diagnóstico adecuado, por lo que el conocimiento profundo de quien es el paciente y su familia, junto a la cronología de sus síntomas, nos permitirá definir el diagnóstico y abordar a esa persona según el enfoque biopsicosocial recomiende.

Referencias

1. Reust C, Williams A. Recurrent abdominal pain in children. *American Family Physician* 2018;97(12):785-793.
2. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2016;150:1443-1455.
3. Hyams J, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2016;150:1456-1468.
4. Van Oudenhove L, Levy R, Crowell M, et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355-1367.
5. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in Infants from birth to 12 months of age. *JPGN* 2015;61(5): 531-537.
6. Robin S, Keller C, Zwiener R, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. *J Pediatr*. 2018;195:134-139.
7. Baviera B. Trastornos digestivos funcionales pediátricos. Criterios Roma IV. AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 99-114.

8. Baaleman D, Di Lorenzo C, Benninga M, et al. The affects of the Rome IV criteria on pediatric gastrointestinal practice. *Current Gastroenterology Reports* 2020;22:21.
9. Santucci N, Saps M, A van Tilburg M. New advances in the treatment of pediatric functional abdominal pain disorders: *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;16:1-13.
10. Wegh C, Benninga M, Tabbers M. Effectiveness of probiotics in children with functional abdominal pain disorders and functional constipation A Systematic Review *Gastroenterol* 2018;00:000-000.

CONSTIPACIÓN FUNCIONAL

Dras. Pamela Jofré P. y Mónica González Y.

Definición

El diagnóstico de constipación funcional (CF) no es difícil para el médico general y el desafío es individualizar la aproximación terapéutica requerida. Los síntomas fundamentales son la evacuación dificultosa de deposiciones aumentadas de volumen, duras e infrecuentes, que pueden causar dolor o sangrado al defecar. Frecuentemente se acompaña de conductas retentivas, sobre todo en niños en etapa preescolar.

La definición más utilizada en la actualidad es la definida en los criterios de Roma IV (Tabla 1). Desde lactantes hasta niños de 4 años, el consenso de Roma requiere 2 eventos en un mes de: deposiciones infrecuentes (2 o menos por semana), excesiva retención fecal, deposiciones muy duras, de gran tamaño o dolorosas al evacuar y presencia de grandes cantidades de materia fecal en el recto. En niños ya entrenados para ir al baño se asocian 2 criterios más: escurrimiento fecal y/u obstrucción del baño por materia fecal al menos una vez por semana.

La CF debe ser diferenciada de la disquecia infantil, que es un fenómeno madurativo. De acuerdo con ROMA IV se refiere a lactantes que están inquietos, lloran, gritan y se ponen rubicundos en el intento por defecar, lo que puede durar 10-20 minutos y ocurrir varias veces al día. Se resuelve espontáneamente dentro de algunas semanas y probablemente se debe a una descoordinación del piso pélvico en lactantes sanos.

Epidemiología

La constipación de los niños puede ocupar hasta 3%-5% de las consultas pediátricas y hasta 30% de las atenciones en gastroenterología infantil. Su prevalencia general oscila entre 0,7% y 29,6%, con una media de 8,9% en la población pediátrica y aumenta con la edad, (10,1% a los 2 años y 31% en preescolares). En general no hay diferencias entre niños y niñas, salvo en la adolescencia, donde predomina en niñas. Se ha sugerido que la progesterona puede ser responsable de esta diferencia, produciendo hipomotilidad del piso pélvico. Su prevalencia es particularmente elevada en niños con autismo y también se asocia a obesidad infantil.

Etiopatogenia

La CF es multifactorial, confluyendo factores psicológicos, biológicos y sociales, cambiantes en un niño en pleno desarrollo. Un diagnóstico preciso y una adecuada coordinación entre el médico de atención primaria y los padres es generalmente suficiente para resolver el problema.

La mayoría de los pacientes están atrapados en alguna parte del siguiente círculo vicioso (Figura 1), intestino que no se vacía adecuadamente/heces que se secan –dolor

Tabla 1. Constipación crónica funcional. Criterios de Roma IV

< de 4 años: 2 o más criterios por 1 mes	4-18 años: 2 o más criterios por 1 mes
Dos episodios de defecación a la semana o menos	Dos episodios de defecación a la semana
Uno o más episodios de incontinencia a la semana	Uno o más episodios de incontinencia fecal a la semana
Historia de retención de deposiciones	Posturas y comportamientos retentivos
Defecación dolorosa	Defecación dolorosa
Fecaloma	Fecaloma
Deposiciones grandes	Deposiciones grandes que tapan el baño

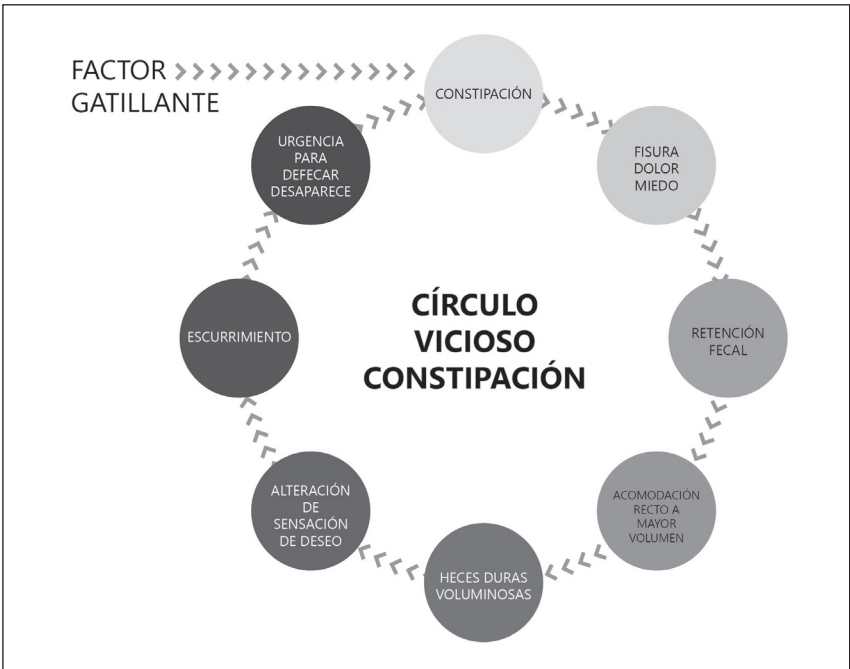


Figura 1.

y cólicos por constipación/fisuras anales por paso de deposiciones duras– retención y supresión de la defecación por miedo al dolor/desagrado al defecar (algunos retienen por varios días).

Este ciclo puede comenzar en cualquier punto y profundizarse con el paso del tiempo. Las familias suelen recurrir tardíamente a la ayuda médica, lo que prolonga el sufrimiento del niño y la preocupación e impotencia de los padres.

Dentro de los factores biológicos, es frecuente su presentación aguda en el primer año ante un cambio de la dieta (introducción de leche artificial, inicio de alimentación semisólida). También influyen una dieta baja en fibra, el poco consumo de agua y la inmovilidad o sedentarismo de los niños.

Desde el punto de vista psicológico, la CF puede coincidir con el entrenamiento en el uso del baño, especialmente si la familia ejerce una presión excesiva hacia el niño y existen otras condiciones favorecedoras, como un baño inadecuado donde el niño no logre acomodar bien sus piernas, lo que promueve la evitación de la defecación. En escolares, contribuyen un mal entrenamiento en el hábito defecatorio y jornadas escolares largas sin disponer de un baño cómodo, privado y adecuado.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico es clínico de acuerdo con los criterios de ROMA IV. Se trata de niños sanos, sin signos o síntomas de alarma y se caracterizan por presentar un crecimiento y desarrollo normal. El antecedente de eliminación tardía del meconio, asociado o no a señales obstructivas como vómitos, distensión abdominal o rechazo de la alimentación, está presente en más del 90% de los niños con enfermedad de Hirschsprung, por lo que este dato justifica descartar este diagnóstico.

El escurrimiento fecal es muy frecuente (hasta el 70%), lo que impacta la calidad de vida, las relaciones familiares y escolares y puede originar un menoscabo psicológico al niño, con alteraciones del ánimo, autoestima, rendimiento escolar y relaciones sociales. El escurrimiento es involuntario, debido al exceso de deposiciones contenidas en el recto y la consecuente relajación refleja del esfínter anal interno. Puede asociarse a escapes urinarios diurnos o nocturnos, retención urinaria y/o infección urinaria.

El examen físico está destinado a descartar señales carenciales, sugerentes de un síndrome de malabsorción u otra enfermedad orgánica. Debe constatar que el crecimiento es normal. La distensión abdominal persistente es una de las principales señales de alarma de enfermedad orgánica, como la enfermedad de Hirschsprung u otros trastornos motores digestivo. En la palpación abdominal podrá corroborarse en muchos casos, el grado de acumulación de materia fecal y la exploración perineal puede ser de ayuda para evaluar el escurrimiento y la retención. La presencia de fisuras o hematomas permite sospechar abuso sexual infantil. El tacto rectal está indicado cuando se sospeche una anomalía anatómica.

Diagnóstico

Las causas orgánicas de constipación son poco frecuentes y la mayoría pueden descartarse clínicamente. Incluyen enfermedad de Hirschsprung, hipotiroidismo, hipercalcemia, espina bífida oculta, medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal, etc.

El médico general debe estar atento a las siguientes señales de alerta, para derivar oportunamente al pediatra:

- Retraso en el paso del meconio más allá de las 48 h de vida.
- Vómitos con distensión abdominal precoz (menores de 6 meses).
- Retraso en el desarrollo o problemas de comportamiento.
- Retraso del crecimiento.
- Falta de respuesta al tratamiento convencional y escurrimiento frecuente.

Los hallazgos del examen físico que justifican derivación al pediatra son:

- Distensión abdominal importante.
- Posición anormal del ano.
- Sospecha de espina bífida (ej. ausencia de reflejos en extremidades inferiores).

En pacientes con CF generalmente no se necesitan exámenes adicionales. Una radiografía abdominal podría ser útil para evaluar el grado de acumulación de materia fecal, cuando el examen físico no lo permita, aunque su interpretación es dependiente del examinador.

En el contexto de la sobrecarga asistencial de la atención primaria es frecuente que se prescriba laxantes frente al primer episodio agudo de constipación, sin evaluar factores desencadenantes. Sin embargo, la CF crónica requiere una evaluación clínica cuidadosa, que incluye obtener antecedentes de tratamientos previos y recaídas. Es importante explorar las razones del fracaso de los tratamientos anteriores y averiguar qué medicamentos se usaron, cómo se tomaron las dosis, el cumplimiento y cambio de conductas aplicados, etc.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es lograr la presencia de deposiciones blandas, en forma regular y sin dolor. Las medidas terapéuticas incluyen la educación del niño y de sus cuidadores, modificación del comportamiento, medidas dietéticas y tratamiento farmacológico.

Educación y modificación del comportamiento

Se debe explicar al paciente y a la familia la fisiopatología de la constipación y aclarar que la incontinencia es involuntaria. Se debe también comunicar que el tratamiento es prolongado y la posibilidad de recaídas.

La modificación del comportamiento debe incluir: obligación de ir al baño al menos 1 vez al día 5 a 10 minutos, aprovechando el reflejo gastrocólico posprandial. Asegurarse de que el niño pueda apoyar los pies, para favorecer la acción de la prensa abdominal. El paciente debe realizar un registro diario de su entrenamiento defecatorio, lo cual supone un refuerzo positivo en los niños menores, que involucra a la familia y sirve para realizar ajustes en la terapia.

Dieta y estilos de vida

El rol de la fibra en la constipación se ha atribuido a la inducción de estimulación mecánica y osmótica de la motilidad colónica. La fibra soluble puede ser beneficiosa

por el aumento del ritmo defecatorio, efectos de motilidad y de ablandamiento de las deposiciones. En relación con el consumo de fibra insoluble, los datos son poco concluyentes.

Tratamiento farmacológico

Se divide en 2 fases:

- Desimpactación.
- Prevención de reaccumulación.

La desimpactación se puede realizar con agentes por vía oral, nasogástrica o rectal. El medicamento de primera línea es el polietilenglicol 3350 sin electrolitos (PEG 3350). La eficacia y seguridad del PEG oral ha sido probada en varios estudios, demostrándose una desimpactación exitosa en 75%-92% de los pacientes después de 3 a 6 días consecutivos utilizando una dosis entre 1 a 1,5 g/kg/día y puede ser administrado por vía oral o a través de sonda nasogástrica. Los laxantes osmóticos son tan eficaces como los enemas retrógrados en el tratamiento de primera línea en desimpactación fecal.

La prevención de la reaccumulación requiere uso de laxantes en combinación con el resto de las medidas ya mencionadas, durante un período que puede durar meses o años. Dentro de los medicamentos utilizados el más eficaz y seguro es el PEG 3350 sin electrolitos en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día. Este ha demostrado ser superior al placebo y a lactulosa.

El uso de enemas para prevenir la reaccumulación sólo está indicado en presencia de causas orgánicas, ya sea enemas diarios anterógrados a través de la cirugía de Malone o enemas retrógrados rectosigmoideos.

Uso de probióticos

Los probióticos podrían ser beneficiosos al mejorar la disbiosis o disminuir el tiempo de tránsito colónico al reducir el pH del colon, pero no hay datos concluyentes que apoyen su uso.

Cirugía

Es de indicación excepcional y podría beneficiar a un pequeño grupo de pacientes con constipación refractaria a tratamiento médico intensivo y con un segmento recto sigmoideo extremadamente dilatado, con hipomotilidad. Se realiza resección de dicho segmento con una anastomosis coloanal. El principal efecto adverso es la incontinencia fecal.

Pronóstico

El tratamiento adecuado de CF es altamente exitoso, aún en pacientes que al inicio presentan escurrimiento fecal frecuente. Pocos estudios han explorado la tasa de recaída, que se estima en 30%-40%. La mala respuesta generalmente está relacionada con pérdida de adherencia al tratamiento, la que puede prevenirse con educación

adecuada, pero también el déficit atencional el retraso cognitivo o discapacidad neurológica constituyen factores que dificultan el manejo y comprometen el pronóstico.

Referencias

1. Benninga M, Nurko S, Faure C, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2016;150:1443-1455.
2. Peeters B, Benninga M, Hennekam R. Childhood constipation, an overview of genetic studies and associated syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25(1):73-88.
3. Meng Dao Ho J, How C. Chronic constipation in infants and children. *Singapore Med J* 2020;61(2):63-68.
4. Mill MJ, Koppen J, Benninga M. Controversies in the Management of Functional Constipation in Children. *Current Gastroenterology Reports* 2019;21(6):23.
5. Alejandra Torres y Mónica González. Constipación Crónica. *Pediatría ambulatoria*, 3ª edición. 2018. Capítulo 29:267-267.
6. Karagiozoglou-Lampoudi T, Daskalou E, Agakidis Ch, Savvidou A, Apostolou A, Vlahavas G. Personalized Diet Management Can Optimize Compliance to a High-Fiber, High-Water Diet in Children with Refractory Functional Constipation. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(5):725-9.
7. Levitt MA, Peña A. Pediatric Fecal Incontinence: A Surgeon's Perspective. *Pediatr Rev* 2010;31:91-101.
8. Russo M, Giugliano F, Quitadamo P, Mancusi V, Miele E, Staiano A. Efficacy of a mixture of probiotic agents as complementary therapy for chronic functional constipation in childhood. *Italian Journal of Pediatrics* 2017;23-24.
9. Vriesman M, Koppen I, Camilleri M y col. Management of functional constipation in children and adults *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(1):21-39.
10. Vriesman M, Rajindrajitn S, Koppen I y col. Quality of Life in Children with Functional Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis *J. Pediatric*. 2019;214:141-150.

PANCREATITIS AGUDA

Dra. María Fernanda Bello M.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad inflamatoria del páncreas que puede provocar una injuria local, un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla de múltiples órganos.

Su incidencia en la población pediátrica ha ido en aumento y es actualmente cercana a la del paciente adulto, entre 3,6-13,2 por 100.000 niños al año.

Entre un 15% a un 34% de los pacientes pediátricos desarrollarán una forma grave de la enfermedad y un 15%-35% presentará un segundo episodio de PA.

Definición

El diagnóstico se define según criterios determinados en Consenso 2012 por el grupo de investigación internacional multicéntrico de enfermedades pancreáticas pediátricas INSPPIRE, que incluye parámetros clínicos, de laboratorio e imágenes.

Requiere 2 de los siguientes 3 criterios:

1. Dolor abdominal compatible o sugerente de PA.
2. Amilasas o lipasas 3 veces el valor normal (UI/L).
3. Imagen compatible o característica de PA.

Fisiopatología

La principal teoría sobre la fisiopatología de la PA es que ésta resulta de una injuria inicial que conlleva a un aumento del calcio intracelular. Este lleva a una activación de la respuesta inflamatoria, secundaria a la activación de las proteasas (tripsinógeno a tripsina) a nivel del acino pancreático, con una consecuente respuesta inflamatoria a nivel local pancreático y peripancreático por liberación de mediadores inflamatorios. La producción de citoquinas y quimioquinas, provocarían una respuesta inflamatoria sistémica. La magnitud de esta respuesta inflamatoria determinaría la gravedad clínica de la PA y puede llevar a complicaciones como necrosis pancreática, *shock* y falla orgánica.

La naturaleza de la injuria acinar inicial no estaría totalmente clara.

Aunque la activación intraacinar del tripsinógeno ha sido considerado como el principal factor que lleva a la injuria celular, éste no explica la totalidad de los eventos en la PA, por lo que aún faltan elementos por conocer.

Etiologías

En la población pediátrica, la principal causa de PA es la litiasis biliar y las enfermedades sistémicas pero existen, además, una gran variedad de etiologías: anatómicas, fármacos, traumática, infecciosas, metabólicas, etc. (Tabla 1).

Tabla 1. Etiologías de pancreatitis aguda en niños

• Biliares/obstructivas: litiasis, barro biliar, páncreas <i>divisum</i> , quiste de colédoco, páncreas anular
• Medicamentos: ácido valproico, azatioprina/6-mercaptopurina, L-asparaginasa, mesalazina, cotrimoxazol, furosemida, tacrolimus, esteroides.
• Enfermedad sistémica: Sepsis, <i>shock</i> , enfermedad inflamatoria, síndrome hemolítico urémico (SHU), Schonlein Henoch, LES
• Infecciones virales
• Traumáticas
• Metabólicas: cetoacidosis diabética, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, errores congénitos del metabolismo
• Genéticas
• Autoinmunes
• Idiopáticas

Clasificación de gravedad

La mayoría de los pacientes pediátricos tendrán una PA leve, sin embargo, 15%-35% cursarán con una forma grave.

Los *score* clínicos para determinar gravedad, como el APACHE II o Glasgow, no son aplicables en la población pediátrica.

El *score* de pancreatitis aguda pediátrica (de Banto) tiene buen valor predictivo positivo (VPP), pero requiere más de 48 h para ser aplicado.

El año 2017, el Comité de Páncreas de la NASPGHAN sugiere la siguiente clasificación:

PA leve

No se asocia a falla de otros órganos ni complicaciones locales o sistémicas.

PA moderadamente grave

Se asocia a injuria o falla orgánica menor a 48 h, o desarrollo de complicaciones locales o sistémicas (exacerbación de patologías de base: pulmonares, cardíacas o renales).

PA grave

Disfunción de otros órganos que persiste por más de 48 h. Puede ser falla de un órgano o una falla multiorgánica, pudiendo ésta aparecer incluso después de las 48 h de evolución de la PA.

Cuadro clínico

El principal síntoma de la PA es el dolor abdominal. Se presenta en el 80%-95% de los casos. Es un dolor agudo, intenso, de ubicación epigástrica o difuso. La irradiación a dorso o en cinturón es poco frecuente en niños (1%-2%). Generalmente está acompañado de náuseas y vómitos, que incluso puede llevar a la deshidratación.

Al examen físico, se puede presentar con signos de deshidratación y al examen abdominal, signos de irritación peritoneal. Dependiendo de la etiología, puede acompañarse de ictericia.

Exámenes de laboratorio

Frente a un niño con dolor abdominal agudo, se sugiere medir lipasas y amilasas. Su elevación sobre 3 veces el valor normal constituye ya criterio diagnóstico de PA.

La amilasa tiene una elevación máxima más precoz que la lipasa, la que se mantiene elevada por más tiempo. La amilasa desciende en 12-36 h.

Existen también otras causas de elevación de amilasa o lipasa, por lo que el valor aislado no basta para hacer el diagnóstico de PA.

Se solicitarán, además, perfil hepático y exámenes generales, para determinar estado general o compromiso de otros órganos y para determinar diferentes etiologías probables de PA (función renal, glicemia, hemograma, ácido láctico, GSV, ELP, PCR, calcemia, perfil lipídico).

Exámenes radiológicos

En un niño con PA, se recomienda iniciar siempre estudio con una ecografía abdominal. Es un examen que no tiene irradiación, rápido, no requiere sedación y nos permite descartar etiología biliar, siendo éste su principal objetivo.

La desventaja es que es operador dependiente y la visualización del páncreas es limitada.

La tomografía computada (TC) no siempre debe realizarse. No está indicada en PA leve. Se realiza en caso de sospecha de complicaciones después de las 48-72 h de iniciado el cuadro, o frente a mayor compromiso clínico.

La ventaja es que permite mejor visualización del páncreas y permite el diagnóstico de complicaciones cuando se realiza luego del tercer día de evolución. La desventaja es su alta radiación y requiere contraste.

La RM/CRM: la resonancia magnética (RM) con contraste permite buena visualización del parénquima pancreático. La CRM es sin contraste y permite visualización de la vía biliopancreática con mayor sensibilidad que la ecografía. Está indicada en pacientes con elevación de transaminasas y dilatación de vía biliar en la ecografía. La desventaja es que requiere sedación y su alto costo.

Tabla 2. Imágenes compatibles con pancreatitis aguda

• Edema pancreático
• Necrosis pancreática y peripancreática
• Inflamación peripancreática
• Hemorragia pancreática
• Abscesos pancreáticos
• Pseudoquistes

Tratamiento

Durante las primeras 48 h de evolución, un paciente pediátrico con PA debe ser manejado idealmente en una unidad de cuidados intermedios, ya que requerirá monitorización y balances estrictos, independiente de la gravedad de la pancreatitis.

Los pilares del manejo son:

1. Hidratación intensiva al momento del diagnóstico.
2. Analgesia.
3. Nutrición.

Hidratación y monitorización

Se debe realizar una resucitación vigorosa endovenosa, ya que ésta previene la progresión a formas graves de PA y complicaciones.

Esto se debería a que la progresión de la gravedad se produciría por una alteración de la microcirculación en que, por aumento de la permeabilidad secundaria a la respuesta inflamatoria, sumado a la hipovolemia, se producirían microtrombos a nivel de la microvasculatura pancreática que llevarían a mayor isquemia, lo que perpetuaría la injuria y la respuesta inflamatoria, tanto local como sistémica.

Se sugiere que esta reposición de volumen sea con ringer lactato o suero fisiológico. Iniciar con bolos de 10 a 20 mL/kg según hemodinamia.

Luego, se sugiere continuar con fleboclisis de mantención de 1,5 a 2 veces sobre los requerimientos basales del niño, con monitorización del débito urinario por 24 a 48 h.

La monitorización debe ser estricta las primeras 48 h: control de signos vitales cada 4 h.

- Cardíaco: observar taquicardia, hipotensión.
- Pulmonar: saturación de oxígeno, dificultad respiratoria y/o dolor torácico. An-gulación de la cama 30 grados.
- Renal: control de función renal (creatinina y BUN) y medición de diuresis cada 12-24 h, debiendo ser ésta sobre 0,5-1 mL/kg/h.

Analgesia

En niños, no existe consenso sobre la superioridad de un analgésico sobre otro. Se recomienda usar analgesia escalonada, iniciando con paracetamol y analgésicos no esteroideos (AINES). De segunda línea, se pueden usar opioides (morfina, petidina).

Nutrición

En PA leve, se recomienda alimentación precoz por vía oral una vez que el paciente lo tolere, es decir, que ya esté sin dolor, náuseas ni vómitos. Esto ha demostrado proteger la barrera mucosa intestinal, disminuir la traslocación bacteriana y mejorar la evolución clínica de los pacientes, disminuyendo el riesgo de complicaciones locales.

El tipo de dietas estudiadas no han demostrado diferencias significativas (líquidas, blando bajo en grasa, normograso).

En caso de que el paciente no pueda recibir alimentación por boca, se puede instalar una sonda enteral, no existiendo una ventaja de la sonda yeyunal sobre la sonda gástrica. La alimentación por sonda nasoyeyunal se recomienda en los pacientes que no toleran la alimentación gástrica.

Siempre debe priorizarse la nutrición enteral sobre la nutrición parenteral, ésta debe reservarse sólo para los casos en que exista contraindicación absoluta de la vía enteral, ya que existe clara evidencia que demuestra menor riesgo de infección de necrosis peripancreática y de falla multiorgánica en pacientes que reciben alimentación enteral *versus* los que reciben nutrición parenteral.

En pacientes con PA grave es seguro iniciar la nutrición enteral una vez que se logre la estabilidad hemodinámica, reservándose la nutrición parenteral sólo si los aportes calóricos no se logran por la vía enteral.

En relación al uso de fórmulas poliméricas o elementales, los estudios no han demostrado diferencias en la evolución de la pancreatitis en cuanto a estadía hospitalaria ni mortalidad, por lo que no estarían indicadas.

El uso de antibióticos profilácticos no está indicado en PA. Sólo se indicarán una vez demostrada una sobreinfección bacteriana.

Complicaciones

Las complicaciones de una PA pueden ser precoces, como falla multiorgánica, *shock*, colecciones agudas peripancreáticas o tardías, como los pseudoquistes, necrosis pancreática, trombosis portal.

Evolución

La mayoría de los niños tendrá una PA leve y evolucionará sin complicaciones, sin embargo, hasta un 35% de los pacientes presentará un segundo episodio de PA, constituyendo una pancreatitis aguda recurrente que deberá ser estudiada.

Si se confirma una colelitiasis como etiología, la recomendación es realizar una colecistectomía antes de su alta.

Referencias

1. Abu-El-Hajja M, Kumar S, Szabo F, et al; NASPGHAN Pancreas Committee. Classification of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: Clinical Report From the NASPGHAN Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(6):984-990.

2. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):159-176.
3. Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL, et al. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NASPGHAN Pancreas Committee and ESPGHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(1):131-143.
4. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(3):262-270.

FIBROSIS QUÍSTICA

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

Dra. Elizabeth Navarro D.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética autosómica recesiva, con pronóstico vital acortado más común en la población caucásica, con una incidencia que oscila entre 1/2.000 a 1/6.000 recién nacidos vivos, y una expectativa de vida alrededor de los 40 años.

Está causada por una mutación, en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), ubicada en el brazo largo del cromosoma 7. Se han descrito, a la fecha, más de 2.000 variantes, 360 de ellas catalogadas como patogénicas. De éstas la más común es la p.Phe-508del o c.1521_1523 delCTT.

Descrita por primera vez en 1938 por Dorothy Andersen, como una enfermedad letal con malabsorción, que presentaba anomalías en el páncreas en las autopsias; 50 años más tarde, en 1989, el gen CFTR fue clonado y la proteína identificada como un canal de cloro. Desde entonces, las investigaciones y el conocimiento de las mutaciones, maduración, estructura, función e interacción de la proteína, han sido crecientes y desde el año 2012 ya se encuentran disponibles terapias para mutaciones específicas del CFTR que van dirigidas a corregir la proteína defectuosa, lo que constituye la primera medicina personalizada en FQ.

La proteína CFTR es esencial en la regulación del transporte de sodio y cloro en las células epiteliales, altamente expresada en las superficies epiteliales intestinales, ductos pancreáticos, colangiocitos y conductos biliares. Esto explica que las manifestaciones gastrointestinales son parte integral de las manifestaciones clínicas de FQ. La atención continua y cuidadosa es esencial para disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Epidemiología nacional

En Chile se estima una incidencia aproximada de 1:8.000 a 1:10.000 recién nacidos vivos, lo que significa 25-30 casos nuevos por año.

Desde el año 2003, Chile inicia un Programa Nacional de Fibrosis Quística. A la fecha, los principales resultados del Programa registran una mayor supervivencia y reducción en la edad de diagnóstico de los pacientes. El acceso a la canasta GES (Garantías Explícitas en Salud), la implementación del tamizaje neonatal (en algunas zonas del país), la organización y la constitución de equipos entrenados en FQ, han contribuido a mejorar los resultados.

Actualmente la proporción de pacientes adultos ha ido aumentando, constituyendo el 45% del total de pacientes (el año 2003 era solo un 7% y el 2011 un 38%) y el promedio de supervivencia es de 27 años.

Se encuentra disponible un estudio genético más amplio, sin embargo, en nuestro medio no está financiado por el sistema de salud. En Chile, de acuerdo a estudios realizados, la mutación más frecuente es la p.Phe508del (30,6%) similar al resto del mundo.

Patogenia

Se han descrito más de 2.000 mutaciones del CFTR, aunque no todas tienen consecuencias funcionales. Las variantes patogénicas del CFTR pueden producir desde una ausencia total de la función de esta proteína a una alteración leve. Se han agrupado en 6 clases, de acuerdo al efecto sobre la maduración y función de la proteína.

- Clase I: No existe producción de la proteína. Presente en aproximadamente 10% de los pacientes. Ejemplo p.Gly542X.
- Clase II: Se produce degradación prematura del CFTR. Es la mutación más frecuentemente encontrada, cerca del 70% de los pacientes son portadores de al menos 1 alelo. Ejemplo p.Phe508del.
- Clase III: CFTR es muy poco funcional, estaría presente en 4%-5% de los pacientes. Ejemplo Gly551Asp.
- Clase IV: Tienen un CFTR presente en la membrana, pero con una conductancia disminuida. Ejemplo p.Arg117His
- Clase V: Presenta una producción de CFTR normal, pero disminuida en cantidad. Como por ejemplo p.Ala455Glu.
- Clase VI: Tienen un recambio aumentado del CFTR de la membrana apical, como el Gln1412X.

Las mutaciones clase I, II y III se asocian comúnmente a insuficiencia pancreática exocrina (IPE) y enfermedad más grave, mientras que las clases IV, V y VI tienen un fenotipo más leve y habitualmente suficiencia pancreática. Las mutaciones por sí mismas no explican las diferencias del fenotipo de suficiencia pancreática que se encuentra en pacientes con mutaciones clase I, II y III y, actualmente, se considera que esta variabilidad puede deberse a factores ambientales y genes moduladores.

Fisiopatología

La alteración del transporte de iones, fundamentalmente de cloro, es la base fisiopatológica de la enfermedad, resultando en la producción de secreciones anormalmente espesas y viscosas en diversos órganos y sistemas, provocando la obstrucción de sus canales, afectando su funcionalidad.

En el páncreas, CFTR se expresa en la membrana apical de las células ductales proximales, donde los canales de Cloro (Cl^-) y $\text{Cl}^-/\text{bicarbonato}$ (HCO_3^-) funcionan en paralelo, éstos modulan la homeostasis, ya que actúan además sobre proteínas reguladoras del canal de sodio (Na^+). El HCO_3^- es liberado en la luz, produciendo una secreción alcalina que hidrata, solubiliza e inactiva las secreciones acinares, en la FQ este proceso se altera y las secreciones espesas obstruyen los conductos. Secun-

dariamente a la obstrucción ductal, se produce una autólisis de las células acinares y sustitución progresiva del parénquima pancreático por tejido fibroso y graso, lo que da lugar a la IPE, que afecta al 85%-90% de los pacientes. Dado la gran capacidad de reserva del páncreas, la clínica de IPE no se aprecia hasta que la destrucción del páncreas es mayor al 90%.

La afectación del páncreas puede estar alterada desde la vida intrauterina. Ya en recién nacidos, se puede observar conductos intralobulares obstruidos por secreciones y atrofia acinar con grados variables de fibrosis intersticial.

A diferencia de la función exocrina, la función endocrina se preserva por muchos años más, sin embargo, con el curso del tiempo, los islotes de Langerhans también son sustituidos por estroma fibroadiposo dando lugar a la diabetes relacionada con FQ que tiene una prevalencia que aumenta con la edad, del 5% entre los 10-14 años al 50% en mayores de 30 años.

Cuadro clínico

La afectación del tracto gastrointestinal en la FQ es prácticamente total y se alteran las tres funciones principales: digestión, absorción y motilidad, siendo la malabsorción el síntoma capital.

Los síntomas clásicos de malabsorción incluyen baja de peso, desnutrición, falla de crecimiento, distensión abdominal, flatulencia, diarrea con heces muy fétidas, voluminosas y aceitosas (esteatorrea).

Se presenta desde las primeras semanas de vida en pacientes con mutaciones severas, pero puede presentarse a cualquier edad, dado el carácter evolutivo de la enfermedad.

Otras manifestaciones menos frecuentes son íleo meconial, que aparece en el 15% de los recién nacidos (RN) como forma de presentación de la enfermedad, los trastornos de la motilidad o presencia de fenómenos obstructivos, como el síndrome de obstrucción intestinal distal, cuya prevalencia aumenta con la edad y que se debe a la impactación del contenido intestinal viscoso en íleon terminal y ciego, y el prolapso rectal que aparece hasta en un 20% de los casos. Se ha descrito también la colopatía fibrosante, estenosis intestinales a nivel del colon, que se ha relacionado con el uso de suplementos pancreáticos a altas dosis.

La enfermedad hepática se estima que afecta a 2%-37% de niños y adultos jóvenes. La expresión fenotípica es muy heterogénea, variando de elevación asintomática de enzimas hepáticas y esteatosis hepática, a cirrosis multilobular con hipertensión portal, observándose también compromiso de vesícula biliar caracterizado por microvesícula y colelitiasis.

Diagnóstico

El *gold standard* para cuantificar la presencia de esteatorrea, es la medición de grasa fecal de 72 h, usando método de van de Kamer; sin embargo, es un método engorroso y no es específico para diagnosticar IPE.

La elastasa 1 fecal es una proteasa específica, secretada por el páncreas y tiene la propiedad de resistir la hidrólisis enzimática del tracto gastrointestinal, por lo cual puede recuperarse en las heces de manera intacta. Cuando hay IPE se secreta en escasa cantidad y, por lo tanto, su eliminación es muy baja. Su evaluación se puede realizar desde las 2 semanas de vida, independiente de la edad gestacional, peso al nacer y tipo de alimentación.

Se mide en una muestra pequeña de heces. Actualmente es el principal método diagnóstico de la IPE.

Sus valores de referencia son:

- > 200 $\mu\text{g/g}$ heces : Función pancreática normal.
- 100-200 $\mu\text{g/g}$ heces : Insuficiencia pancreática moderada.
- < 100 $\mu\text{g/g}$ heces : Insuficiencia pancreática severa.

Todos los pacientes deben ser evaluados también con niveles de vitaminas liposolubles: A, D, E y K, al diagnóstico y, al menos, 1 vez al año medir su perfil hepático y ecotomografía abdominal.

Tratamiento

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) es el tratamiento de la IPE. Se utilizan preparados comerciales que contienen estas enzimas, con el objetivo de suplir el defecto y producir una adecuada hidrólisis intraluminal de macronutrientes, principalmente de grasas.

Se busca conseguir una concentración de lipasa, amilasa y proteasa en duodeno, lo más parecida posible a la que se encuentra en condiciones fisiológicas normales.

Los preparados enzimáticos tienen una cubierta gastroprotectora, que evita la inactivación de las enzimas en su paso por el medio ácido del estómago. Deben ser administrados al comienzo de cada alimentación, su máxima actividad se logra a los 30 minutos de la ingesta y la liberación termina aproximadamente 2 h después.

Las dosis están establecidas para el inicio de su prescripción, pero existen aspectos individuales que deben ser considerados, como la progresión pondoestatural, los síntomas abdominales, las características de las deposiciones y el tipo de alimentación, para hacer ajustes.

Dosis recomendadas de enzimas

Menores de 1 año	2.000 - 5.000 UI lipasa/120 mL leche
1 a 4 años	1.000 UI lipasa/kg peso por comida
> 4 años y adultos	500 UI lipasa/kg peso por comida

No se debe sobrepasar la dosis de 2.500 UI lipasa/kg/comida, ni las 10.000 UI lipasa/kg/día. Con las colaciones también debe recibir enzimas, se indica la mitad de la dosis que recibe con la comida.

Ante la falta de respuesta clínica a las dosis máximas, se requiere revisar otros factores como:

- Mala adherencia al tratamiento.
- Caducidad o almacenamiento inadecuado de preparado enzimático.
- Ingesta excesiva de jugos, bebidas gaseosas y/o de comidas ricas en grasas.
- Tiempo de alimentación prolongado (más de 40 minutos).
- Presencia de reflujo gastroesofágico.
- Otras enfermedades concomitantes: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal.

Todos los preparados enzimáticos disponibles son de origen porcino, se presentan como microsferas, cápsulas o tabletas.

La suplementación de vitaminas liposolubles se inicia al mismo tiempo que TRE. Estos preparados vitamínicos deben ser aportados después de una dosis de enzimas para optimizar su absorción.

La monitorización nutricional debe ser regular, con énfasis en los siguientes períodos críticos:

- Los primeros 12 meses después de realizado el diagnóstico de FQ.
- Período puberal: 9 a 16 años en niñas y 12 a 18 años en niños.
- Durante exacerbaciones y/o sobreinfecciones.

En caso de compromiso hepático, evitar hepatotóxicos y asegurar vacunación contra virus de hepatitis A y B.

El uso de ácido ursodeoxicólico para el tratamiento y prevención del daño hepático severo es controvertido, no se ha probado su eficacia, sin embargo, es ampliamente utilizado.

La hipertensión portal es manejada con seguimiento y tratamiento endoscópico. El uso de beta-bloqueadores adrenérgicos tiene contraindicación relativa, dado el riesgo de broncoconstricción.

Nuevos tratamientos: uso de moduladores del CFTR:

En el momento actual existen dos tipos de moduladores:

- Potenciadores: mejoran la función, facilitando la apertura del canal en la superficie celular de los órganos donde se expresa la proteína CFTR.
- Correctores: mejoran la cantidad de la proteína alterada, aumentando la síntesis, maduración y estabilidad de la CFTR.

Los potenciadores (Ivacaftor) actúan en mutaciones clase III, IV y en cualquier mutación con alguna función residual. Tienen un doble mecanismo de acción: aumento de apertura y del tiempo de apertura. Su uso está autorizado desde los 6 meses de edad. Se ha demostrado una disminución de los niveles de cloro en el test del sudor, mejoría en la función pulmonar y del estado nutricional. También se ha descrito mejoría en la función pancreática exocrina y disminución de la cantidad de enzimas necesarias en el tratamiento de reemplazo. Los correctores (Lumacaftor) se utilizan siempre en doble o triterapia, asociados con un potenciador.

Pese a lo prometedor de estas terapias es importante la monitorización de posibles efectos adversos a largo plazo, principalmente cuando son introducidas en edades tempranas. Son terapias de alto costo, por lo que el acceso no es universal y requieren ser sumadas al tratamiento convencional de la enfermedad, siendo mayor aún el desafío para la adherencia al tratamiento.

Conclusiones

El manejo multidisciplinario en FQ y la existencia de un programa financiado por el sistema de salud, han contribuido a mejorar la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes y sus familias.

El 85% de los pacientes presenta insuficiencia pancreática a temprana edad (< 1 año). Aquellos que tienen suficiencia pancreática, pueden hacerse insuficientes a lo largo de la vida.

El tratamiento de reemplazo enzimático es esencial para lograr un óptimo crecimiento y desarrollo.

Referencias

1. Vikesh K. Singh, Sarah Jane Schwarzenberg. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2017;16:S70-S78.
2. Tabori H, Arnold C, Jaudszus A, et al. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings. *PloS ONE* 2017;12(5): e0174463.
3. Maria Lina Boza ML, Melo J, Barja S, et al. Consenso Chileno para la atención integral de niños y adultos con Fibrosis Quística. *Neumol Pediatr* 2020;15(4):429-483.
4. Fajac I, Wainwright C. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017;46:e165-e175.
5. Marson FAL, Bertuzzo CS, de Araujo TK, Hortencio TDR, Ribeiro AF, Ribeiro JD. Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Pancreas* 2018;47:99-109.
6. Gomez-Pastrana D, Nwokoro C, McLean M, Brown S, Christiansen N, Pao CS. Efectividad de ivacaftor en vida real en niños con fibrosis quística y mutación G551D. *An Pediatr (Barc)* 2019;90(3):148-156.
7. Sellers Z. Pancreatic complications in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2020;32:661-667.
8. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition* 2016;35:557-577.
9. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153-178.
10. Demeyer S, De Boeck K, Witters P, Cosaert K. Beyond pancreatic insufficiency and liver disease in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2016;175(7):881-94.

ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO PEDIÁTRICO (EHGNAP)

Dras. Lorena Rodríguez G. y Gloria Ríos M.

Introducción

Se define por la presencia de esteatosis hepática en menores de 18 años, no atribuible a enfermedad genética, metabólica, infecciosa o secundaria a fármacos o tóxicos y abarca un espectro de condiciones que van desde la esteatosis a la cirrosis.

Es la primera causa de hepatopatía crónica en adolescentes en países desarrollados y constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Es fundamental su detección y tratamiento temprano para evitar progresión a enfermedad hepática avanzada (fibrosis, cirrosis y riesgo aumentado de desarrollar carcinoma hepatocelular).

Epidemiología

Predomina en niños prepúberes y púberes de sexo masculino. En EE.UU. la mayoría son de origen hispanico y luego en población afroamericana. La prevalencia real es desconocida, pero ha aumentado las últimas décadas, lo que se correlaciona con el aumento de la obesidad.

Etiopatogenia

Aún no dilucidada, se plantea la hipótesis del “impacto múltiple” en la que una serie de agresiones actúan en conjunto para inducir el desarrollo y la progresión de la EHGNA en individuos genéticamente predisuestos o de alto riesgo.

a) Factores de riesgo modificables:

- Dieta hipercalórica rica en hidratos de carbono como fructosa, ácidos grasos saturados, grasa trans. Déficit de vitamina D.
- Asociación a síndrome metabólico (SdM): obesidad, hipertensión arterial, resistencia insulínica (RI) y dislipidemia.
- Apnea obstructiva del sueño (AOS).

b) Factores de riesgo no modificables

- Sexo masculino. Peso de nacimiento. Edad. Etnia.
- Predisposición genética.
- Historia familiar de obesidad o EHGNA.

c) Otros factores

Como programación del desarrollo, existen estresores intrauterinos o perinatales (prematurez) que pueden predisponer. El binomio madre/hijo comparten factores de

riesgo potencialmente modificables como: obesidad, hiperglicemia y diabetes gestacional materna, resolución del parto vía cesárea, administración precoz de antibióticos al recién nacido y la ausencia de lactancia materna.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes son asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos. Dolor abdominal inespecífico (hipocondrio derecho).

Fatiga. Acantosis nigricans.

Obesidad-sobrepeso.

Hepatomegalia (presente hasta en el 50% de los casos).

Aumento perímetro abdominal. La adiposidad abdominal puede dificultar la palpación del hígado.

Diagnóstico

Debe sospecharse en:

- Niños > 9 años con cualquier manifestación de SdM u obesidad.
- Ecotomografía que informe aumento de ecogenicidad hepática.
- Cualquier aumento de transaminasas sin causa evidente.

La EHGNAP es un diagnóstico de exclusión, que considera factores demográficos, antropométricos, clínicos y de laboratorio. La obesidad central y la presencia de SdM aumentan el riesgo de esteatosis y EHGNAP en niños con sobrepeso u obesidad.

En la práctica clínica, el diagnóstico se establece mediante el ultrasonido y pruebas hepáticas, que son los métodos de elección por su disponibilidad, costo e inocuidad. Sin embargo, ambos tienen limitaciones importantes. La determinación de transaminasas no detecta esteatosis y la ecografía solo detecta esteatosis, pero no actividad inflamatoria ni fibrosis inicial.

En los niños menores de 5 años la esteatosis hepática es más probablemente causada por una enfermedad metabólica, como la enfermedad de Wilson y, cuando se detecta esteatosis hepática en niños eutróficos debe buscarse dirigidamente una enfermedad sistémica o metabólica. En la Tabla 1 se resumen las causas más frecuentes de esteatosis hepática en la edad pediátrica.

Exámenes de laboratorio

Habitualmente el diagnóstico se plantea al detectar un aumento de transaminasas (ALT y/o AST de 1-5 veces el valor normal) sin una causa evidente. Es importante considerar que una ALT normal no excluye esteatosis ni la progresión a fibrosis o cirrosis.

Tabla 1. Causas de esteatosis hepática en niños y adolescentes

<p>1. Genético/metabólicas</p> <p>Déficit Alfa 1 antitripsina Déficit de lipasa ácida lisosomal Desórdenes congénitos de la glicosilación Defecto oxidación de ácidos grasos Galactosemia Enfermedades por depósito de glicógeno Citrulinemia Hipobetalipoproteína/abetalipoproteinemia Fructosemia Tirosinemia Tipo I Enfermedad de Wilson</p>	<p>3. Infecciosas</p> <p>Hepatitis C HIV Sobrecrecimiento bacteriano</p>
<p>2. Sistémicas</p> <p>Hepatitis autoinmune Enfermedad celíaca Fibrosis quística Diabetes mellitus (DM) Tipo I Síndrome de Reye Enfermedad inflamatoria intestinal</p>	<p>4. Nutricional</p> <p>Obesidad. Nutrición parenteral total</p> <p>5. Farmacológicas</p> <p>Corticoides Metotrexato Toxinas (alcohol, pesticidas, etc.) Valproato Antirretrovirales Amiodarona</p>

Tabla adaptada de J of Hepatology 2018;68:1286-99.

El estudio de laboratorio debe incluir:

- Perfil hepático completo (AST/ALT, FA, GGT, bilirrubinemia total y directa, albuminemia, T. de protrombina).
- Perfil lipídico.
- Glicemia, insulinenia, hemoglobina glicosilada. HOMA.
- Pruebas tiroideas: TSH-T4 libre.
- Ferritina y % saturación de transferrina.

Deben descartarse otras causas de hepatopatía crónica:

- Hepatitis virales: serología para virus hepatitis B y C
- Hepatitis autoinmune: cuantificación IgG, Ác. antinucleares (ANA), Ác. antimúsculo liso, Ác. anti-LKM.
- Enfermedad de Wilson: ceruloplasmina.
- Déficit de alfa 1 antitripsina (AIT).

Especialmente en menores de 5 años, evaluar otras etiologías posibles, tales como:

- Enfermedades musculares: Creatinquinasa total (CPK).
- Enfermedad celíaca: Niveles de IgA y Ác. antitransglutaminasa).
- Fibrosis quística: Test del sudor, elastasa fecal).

Estudio de imágenes

Ecotomografía abdominal

Detecta un aumento de ecogenicidad hepática.

Detecta EHGNA cuando el depósito graso es superior al 30%-33% de los hepatocitos, no detecta esteatosis leve. Rendimiento limitado en obesidad mórbida.

Fibroscan (elastografía transitoria)

Es un método rápido y no invasivo que emplea ultrasonido para medir la elasticidad hepática. Considerar su uso para descartar fibrosis significativa y seguimiento de EHGNA. Existe experiencia limitada en edad pediátrica, alentadora pero insuficiente.

Resonancia nuclear magnética (RNM)

Es la técnica más sensible. Permite cuantificar la infiltración grasa hepática. Aun no hay evidencia de un rol definido en el diagnóstico *versus* las otras imágenes usadas en población pediátrica. Pocos estudios en niños. Necesita sedación. Costo elevado.

Marcadores no invasivos

Actualmente en activa investigación para diagnosticar y evaluar severidad de EHGNA. El índice de fibrosis EHGNA que considera edad, perímetro abdominal y triglicéridos, podría ser de ayuda para seguimiento EHGNA en población pediátrica.

Biopsia hepática

Aunque la biopsia hepática es necesaria para diagnóstico definitivo, se debe considerar el riesgo asociado a procedimiento y el potencial impacto del resultado sobre el manejo terapéutico. Podría estar indicada en niños con diagnóstico incierto, antes de iniciar tratamiento farmacológico o fármacos potencialmente hepatotóxicos, y para estratificar la EHGNA en niños con alta probabilidad de inflamación importante o fibrosis avanzada.

Tratamiento

No existe tratamiento específico.

La dieta y los cambios en estilo de vida son el tratamiento de primera línea.

1) Medidas generales

- Dieta saludable: régimen hipocalórico bajo en grasas y de bajo índice glicémico. Consumo de verduras y frutas 5 veces al día. No bebidas azucaradas. Reemplazar carnes rojas por proteína magra y pescado con contenido alto de omega 3.
- Aumento de actividad física (30-60 minutos al día de ejercicio aeróbico).

- Limitar el uso de pantallas a no más de 2 h al día.
- Baja de peso gradual (ideal en un plazo mayor a 6 meses).

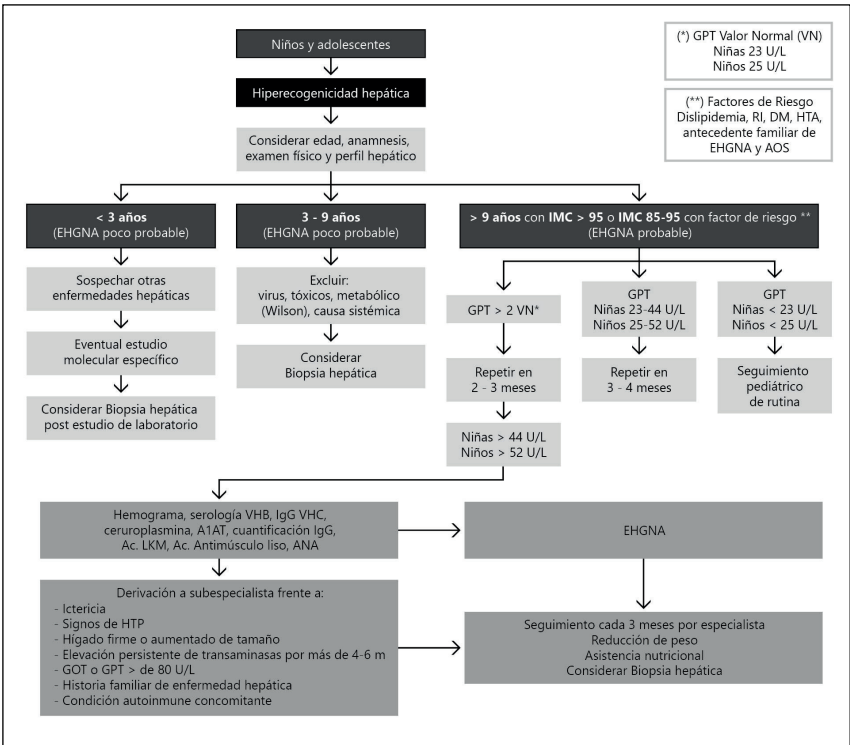
2) Farmacológico

No existen tratamientos farmacológicos aprobados en niños.

Los resultados de los estudios clínicos disponibles son variables, con muestras de pequeño tamaño y poblaciones heterogéneas. En casos seleccionados y previa evaluación multidisciplinaria, se podría considerar uso de antioxidantes como la Vitamina E (400-800 UI/día por 2-4 sem). Terapias futuras posibles consideran el uso de agonistas GLP1 como el liraglutide (1,8 mg/día) y el uso de probióticos, ambos aún en evaluación.

3) Cirugía bariátrica

Eventualmente podría ser considerado en niños con índice de masa corporal (IMC) > 35, sin cirrosis y con otra comorbilidad asociada.



Flujograma para *screening* y diagnóstico de EHGNA en niños.

4) Manejo de complicaciones de DHC

Las “señales de alerta” de fibrosis o enfermedad hepática avanzada incluyen una ALT elevada persistentemente (> 80 UI/L), signos sugerentes de hipertensión portal (trombocitopenia o esplenomegalia) o de insuficiencia hepática. Estos justifican la derivación inmediata a un centro de atención terciaria con servicios de hepatología pediátrica.

Referencias

1. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(7):475-476.
2. Smith SK, Perito ER. Nonalcoholic Liver Disease in Children and Adolescents. *Clin Liver Dis* 2018;22(4):723-733.
3. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nu. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64:319-334.
4. Shaunak M, Byrne CD, Davis N, et al. Non-alcoholic liver disease and childhood obesity. *Arch Dis Child.* 2021;6(1):3-8.
5. Sarmiento Quintero F, Botero V, D'Agostino D, et al. Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2016;46:246-264.
6. Mouzaki M, Ling SC, Schreiber RA, Kamath BM. Management of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Academic Hepatologists in Canada: A Nationwide Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:380-383.
7. Nobili V, Socha P. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Thinking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:188-192.
8. Hegarty R, Deheragoda M, Fitzpatrick E, Dhawan A. Paediatric fatty liver disease (PEFLD): All is not NAFLD-Pathophysiological insights and approach to management. *J. Hepatol.* 2018;68:1286-1299.
9. Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis* 2018;38:1-13.
10. Goldner D, Lavine J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Unique Considerations and Challenges. *Gastroenterology* 2020;158:1967-1983.

FALLA HEPÁTICA AGUDA

Dres. María José de la Piedra B., Claudia Rojo L. y Juan Cristóbal Gana A.

Introducción

La falla hepática aguda (FHA) es una enfermedad multisistémica, poco frecuente pero con importante riesgo de morbimortalidad, caracterizada por la pérdida aguda de la función hepatocelular secundaria a injuria o necrosis masiva de los hepatocitos. Se define según el grupo de trabajo de la PALF (Pediatric Acute Liver Failure) por los siguientes criterios: Paciente sin evidencia de daño hepático crónico; evidencia bioquímica de daño hepatocelular agudo; coagulopatía de origen hepático caracterizada por una de las siguientes: $TP \geq 15$ segundos o $INR \geq 1,5$, que no corrige tras la administración de vitamina K, asociado a encefalopatía hepática o $TP \geq 20$ segundos o $INR \geq 2$ no corregida con vitamina K, independiente de la presencia de encefalopatía hepática. Es importante considerar que esta definición, ampliamente utilizada, no permite diferenciar a un subgrupo de pacientes con enfermedad hepática crónica previamente desconocida, que se presenta con fenotipo de FHA como, por ejemplo, la enfermedad de Wilson fulminante. Este subgrupo podría corresponder hasta un 30%-40% de los pacientes catalogados como FHA, y es relevante diferenciarlos, ya que tendría un impacto diferente en el tratamiento y en el pronóstico. Existen múltiples etiologías de FHA, con tasas variables de sobrevida. Hasta un 50% de ellas, a pesar de estudio exhaustivo, quedan catalogadas como idiopáticas. Es fundamental detectar en forma precoz aquellas causas tratables, lo que permitirá un tratamiento oportuno, mejorando el pronóstico. Es una de las patologías más desafiantes en forma transversal en la pediatría, ya que requiere detección precoz en la unidad de urgencia o atención ambulatoria, manejo de la falla multiorgánica y sus complicaciones, y enlace con centros de trasplante, en la eventualidad de requerirlo.

Epidemiología

No existen datos acerca de la prevalencia de FHA en pediatría a nivel mundial, se basan sólo en reportes de casos. En lo que respecta a Chile, el año 2010, se publicó que de 209 trasplantes hepáticos pediátricos, el 28% habrían sido secundarios a FHA. En otro estudio publicado en 2019, que incluye adultos y niños, la FHA fue la indicación del 17% de los trasplantes hepáticos realizados. En cuanto a estudios internacionales, de acuerdo a datos de la base SPLIT (grupo de estudio para el trasplante hepático pediátrico), la indicación de trasplante por FHA comprende el 13% del total entre los pacientes menores de 18 años.

Etiopatogenia

La etiología de la FHA es variable según la edad del paciente, condiciones socioeconómicas y lugar geográfico. La frecuencia relativa de los distintos virus está dada por

cifras de países desarrollados, lo que puede no reflejar la realidad de Latinoamérica. En países en vías de desarrollo, la causa viral más frecuente es el virus hepatitis A. En aquellos lugares donde se ha incluido la vacunación obligatoria por VHA, ésta ha disminuido su frecuencia como factor etiológico, tales como el caso de Argentina en 2005 y en Chile en 2018. Dependiendo de la disponibilidad de estudios, entre un 18% y un 47% de los casos quedan catalogados como etiología indeterminada. En el estudio prospectivo más grande de pacientes pediátricos, que incluyó más de 340 pacientes con FHA, se observó que en menores de 7 meses primaron las causas infecciosas y metabólicas, mientras que en niños mayores fue más frecuente la toxicidad por drogas. En este grupo, además presentan más frecuentemente etiologías autoinmunes, vasculares y tumorales. Con respecto al COVID 19, hay reporte de un paciente de 11 años fallecido por FHA. Es importante considerar también causas menos frecuentes cuya sospecha temprana es crítica para instaurar tratamientos adecuados a tiempo, evitando así la progresión de la FHA, tal como es el caso de la linfocitosis hemofagocítica, que ha demostrado ser una causa relevante y previamente subdiagnosticada. Existen también algunas patologías en las cuales el trasplante hepático estaría contraindicado, tales como la leucemia y las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo tanto, su diagnóstico oportuno también resulta fundamental.

Fisiopatología

El hígado es responsable de múltiples funciones homeostáticas, sintéticas y excretoras, incluyendo el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, detoxificación de metabolitos y compuestos químicos, inmunorregulación, digestión de lípidos, producción de albúmina, y almacenamiento de vitaminas, lípidos y glicógeno. La pérdida de las funciones hepáticas confiere entonces múltiples alteraciones que llevan a una falla multisistémica. La FHA produce una alteración de la homeostasis de la glucosa, secundaria a la disminución de la producción de glucógeno y de la gluconeogénesis. Si bien la coagulopatía está siempre presente, la frecuencia de hemorragia es relativamente baja; ya que la disminución de la producción de factores procoagulantes (factores II, V, IX, XY y fibrinógeno) se contrarresta con la pérdida de factores anticoagulantes (proteína C, proteína S y antitrombina), aunque este frágil equilibrio puede romperse fácilmente por múltiples gatillantes como, por ejemplo, la sepsis, precipitando la diátesis hemorrágica. Debe considerarse además la disminución del número y función de las plaquetas, debido a hipersplenismo, supresión medular o coagulación intravascular diseminada. Existe también mayor riesgo de infecciones bacterianas y sepsis, debido a alteraciones en la inmunidad humoral y celular; disminución de adherencia y citotoxicidad de los neutrófilos, y reducción de los niveles y función del complemento. Dependiendo de su etiología, el daño hepático severo llevará a apoptosis o necrosis de los hepatocitos desencadenando una importante respuesta inflamatoria sistémica. Esto agravado por la pérdida de la capacidad del hígado de depurar citoquinas, generará un estado hiperdinámico, daño de la microvasculatura, y, finalmente, alterará el intercambio de oxígeno. El edema cerebral y encefalopatía hepática son secundarios a diversos mecanismos. Entre ellos el efecto deletéreo del

amonio, producto de la metabolización del nitrógeno generado por los enterocitos por acción de la glutaminasa, y por las bacterias productoras de ureasa del intestino. El hígado es uno de los órganos principales encargados de la detoxificación del amonio, función que no se lleva a cabo durante la FHA. El exceso de glutamato es transformado a glutamina en el cerebro, la cual tiene un efecto osmótico a nivel de los astrocitos, generando edema cerebral citotóxico. Por otra parte, existe una ausencia de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, con una vasodilatación fija de las arteriolas cerebrales, lo que contribuye a un edema cerebral vasogénico.

Cuadro clínico

La presentación clínica de la FHA dependerá de la edad del paciente y la causa subyacente. En cuanto al período neonatal (considerado las primeras 4 semanas de vida), la presentación temprana implica una noxa intrauterina como una infección congénita, enfermedad hepática gestacional aloimmune o enfermedad metabólica. Una presentación más tardía en el recién nacido puede deberse a una infección viral o bacteriana, o bien a enfermedades metabólicas desencadenadas por la ingesta de alimentos (galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, tirosinemia tipo 1). Los síntomas iniciales en neonatos son inespecíficos, tales como compromiso del estado general, hipoalimentación, letargia, mal incremento ponderal y vómitos. La presencia de ictericia es poco frecuente, y la encefalopatía tiende a ser tardía. La presencia de convulsiones puede ser secundaria a hipoglicemia o bien meningoencefalitis. La hepatomegalia es frecuente, mientras que la esplenomegalia y ascitis reflejan la presencia de patologías severas, cronicidad o enfermedades malignas. En cuanto a hallazgos de laboratorio, la hipoglicemia e hiperamonemia son comunes. El nivel de elevación de transaminasas pueden orientar a la etiología; es así como cuadros con gran elevación de transaminasas traducen cuadros de necrosis hepática por infecciones virales, noxas tóxicas o isquémicas. En cambio las enfermedades metabólicas habitualmente se presentan con transaminasas e ictericia levemente elevadas, aunque pueden haber excepciones.

En niños mayores, la FHA típicamente se presenta en un paciente previamente sano que cursa con un pródromo de duración variable, caracterizado por fatiga, molestias abdominales inespecíficas, náuseas y anorexia. Con excepción de las ingestas agudas (hongos, paracetamol), la causa rara vez es identificable, por historia, en forma precoz. Generalmente la ictericia aparecerá de forma subsecuente, si bien puede estar ausente (especialmente patologías tóxicas o metabólicas). Puede ocurrir hemorragia espontánea, principalmente del tracto digestivo, y es frecuente la hipoglicemia severa, que puede desencadenar convulsiones. La encefalopatía hepática puede estar ausente pese a disfunción hepática severa, o bien desarrollarse a las pocas horas, días o semanas luego de la aparición del cuadro. En adolescentes, los síntomas y signos son similares a los adultos, sin embargo, generalmente hay ausencia de temblor, asterixis y fetor hepático. Recientemente se ha descrito una correlación entre el diámetro del nervio óptico y la hipertensión intracraneana, que es un método simple y que puede alertar a mayores complicaciones. Los distintos patrones electroencefalográficos tendrían valor

pronóstico, si bien en la práctica se utiliza de forma excepcional, siendo de utilidad principalmente en los casos en que el diagnóstico de encefalopatía es dudoso. Debe considerarse, además, que el rendimiento del electroencefalograma (EEG) es muy variable y operador-dependiente; existen reportes en la literatura que muestran que el análisis visual del EEG tendría una sensibilidad de 57%-100% y una especificidad del 41%-88%, por esta razón se plantea la utilización de nuevos umbrales espectrales para aumentar el rendimiento de este examen.

Diagnóstico

En la Figura 1 se presenta un algoritmo para la evaluación y tratamiento de la FHA. Una historia y examen físico exhaustivos nos orientarán respecto a posibles etiologías y nos permitirán objetivar la gravedad del cuadro. Los exámenes de primera línea evalúan el grado de inflamación y función hepática, función de otros sistemas, y permiten guiar decisiones respecto a trasplante hepático. La ecografía abdominal con doppler muestra el tamaño, características del parénquima hepático y sus flujos vasculares. Luego se deben orientar los estudios según la sospecha diagnóstica, considerando primero las causas más prevalentes y aquellas cuyo tratamiento cambie el pronóstico. Puede requerirse una biopsia hepática en caso de diagnóstico incierto o sospecha de malignidad. Habitualmente se prefiere la vía transyugular, previa administración de factores correctores de coagulación.

Tratamiento

i. Manejo general de la FHA

El paciente en FHA debe hospitalizarse en una unidad de cuidados intensivos, considerando el traslado precoz a un centro con capacidad de trasplante hepático, especialmente ante la presencia de encefalopatía o coagulopatía progresivas. En el caso de identificarse una causa tratable de FHA, debe tratarse oportunamente. Debe mantenerse la eutermia y una leve restricción de volumen para evitar el edema pulmonar o periférico. Los desórdenes hidroelectrolíticos son frecuentes (hiponatremia, hipocalcemia, hipokalemia, hipofosfemia, hipomagnesemia), por lo que se requiere su monitorización y corrección frecuente. Se debe vigilar también la ocurrencia de hipoglicemia y prevenirla mediante una carga alta de glucosa para lograr glicemias entre 90 y 110 mg/dL. Se recomienda un aporte calórico 20% mayor que pacientes sanos y un aporte suficiente de proteínas para evitar un estado catabólico, promoviendo la alimentación enteral. En cuanto a la hemodinamia, se debe tratar la falla circulatoria hiperdinámica manteniendo un adecuado volumen intravascular y recurriendo al uso de drogas vasoactivas en caso de persistir la hipotensión pese a la volemicación. Se debe considerar la suplementación corticoidal en aquellos pacientes con sepsis refractaria a volumen y drogas vasoactivas. Los pacientes con FHA pueden requerir intubación y ventilación mecánica por compromiso de conciencia en encefalopatía hepática, o bien por síndrome de distrés

respiratorio agudo (SDRA). Las complicaciones infecciosas corresponden a una causa importante de mortalidad, por lo que debe realizarse un seguimiento clínico estricto con alta sospecha y bajo umbral para inicio de tratamiento. La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico asociado a disfunción hepática en ausencia de daño cerebral preexistente. Sus síntomas van desde una leve confu-

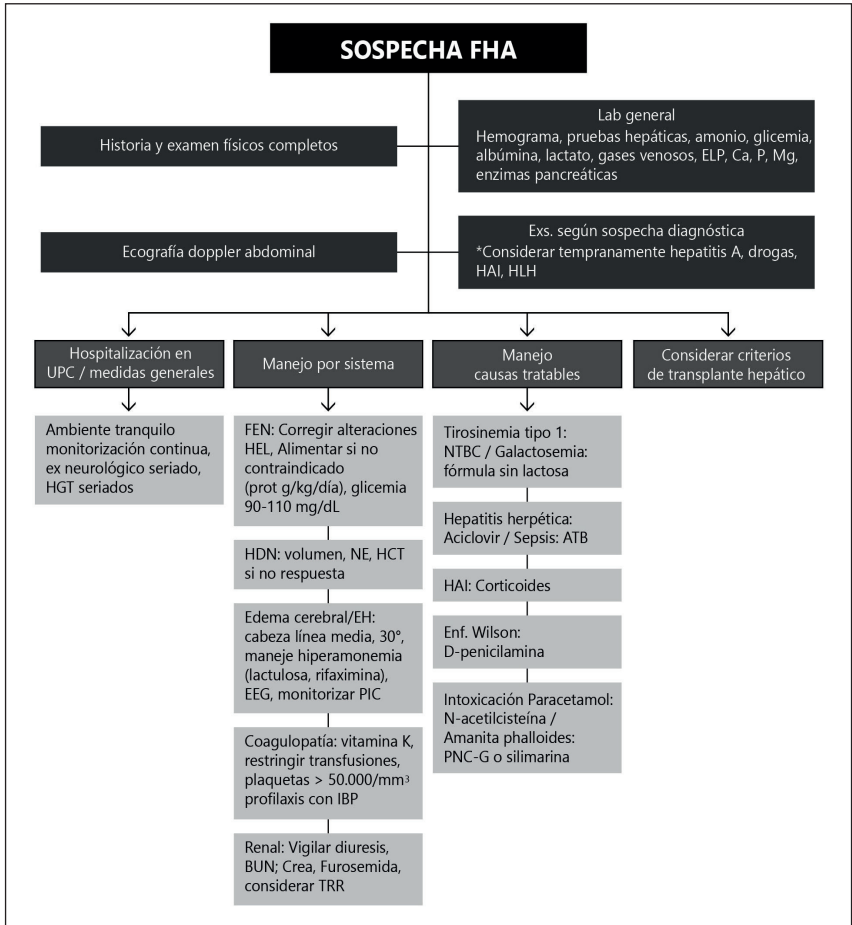


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y de manejo de FHA. Abreviaciones: ATB: antibióticos; BUN: nitrógeno ureico plasmático; Ca: calcio; Crea: creatinemia; EH: encefalopatía hepática; ELP: electrolitos plasmáticos; Ex: examen; Enf: enfermedad; FEN: fluidos: electrolitos y nutrición; HAI: hepatitis autoinmune; HCT: hidrocortisona; HDN: hemodinamia; HEL: hidroelectrolíticas; HGT: hemoglucotest; Intox: intoxicación; HLH: linfocitosis hemofagocítica; IBP: inhibidores de bomba de protones; Mg: magnesio; NE: norepinefrina; NTBC: Nitisinona; obj: objetivo; P: fósforo; PNC-G: Penicilina G; TRR: terapia renal de reemplazo; UPC: Unidad de paciente crítico.

sión y desorientación hasta el coma, y en sus etapas precoces puede ser difícil de evaluar. Su reconocimiento y manejo oportuno es de vital importancia dado que confiere un riesgo de mal pronóstico. Su diagnóstico es esencialmente clínico; el uso de otras herramientas (potenciales evocados visuales, doppler transcraneal, espectroscopía cercana a infrarrojo (NIRS)) no tiene un rol claro actualmente. El uso de EEG también es controversial, ya que pocas veces nos da información que genere un cambio de conducta. Su tratamiento incluye medidas generales (ambiente tranquilo, cabeza en línea media elevada a 20°-30°) y eliminar posibles factores contribuyentes (sepsis, hipoglicemia, fármacos, etc.). En caso de EH progresiva con hiperamonemia, se sugiere restringir el aporte proteico a 1 g/kg/día e iniciar terapias para disminuir la absorción y producción de amonio en el tubo digestivo (lactulosa 1 ml/kg/día en 2 dosis, ajustar para lograr 2-3 deposiciones blandas al día; rifaximina 10-15 mg/kg/día en < 12 años, 20-30 mg/kg/día en > 12 años). El edema cerebral es frecuente (hasta 80% de los casos de EH de grados avanzados) y es la principal causa de muerte en FHA. Debe sospecharse ante empeoramiento del estado mental, cefalea intensa con vómitos, hipertensión con taquicardia o bradicardia o papiledema, y se confirma mediante una neuroimagen. Su tratamiento incluye medidas generales (mencionadas para el tratamiento de EH) y maniobras dirigidas a reducir el volumen cerebral (suero hipertónico o manitol) y reducir el flujo sanguíneo cerebral (sedación con propofol, hiperventilación forzada, hipotermia moderada). En cuanto al tratamiento hematológico, ante la evidencia de coagulopatía se debe administrar vitamina K 0,3 mg/kg/dosis cada 24 h intravenoso. Las transfusiones se reservan para aquellos casos de hemorragia activa, o previo a procedimientos quirúrgicos. Se recomienda la administración de inhibidores de bomba de protones para profilaxis de hemorragia digestiva. Es importante monitorizar la diuresis y función renal, dado que existen múltiples factores que contribuyen a la falla renal aguda, y ésta constituye un marcador de mal pronóstico. Debe restaurarse el volumen intravascular y mantener la presión de perfusión renal, considerando la necesidad de terapia de reemplazo renal.

ii. Indicaciones de trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo de la FHA, sin embargo, debido a la gran potencialidad de regeneración del hígado, la recuperación espontánea es posible, por lo que es fundamental la selección cuidadosa de los pacientes para evitar trasplantes innecesarios. A la fecha no existe consenso absoluto respecto a las indicaciones de trasplante hepático. Los criterios de King's College utilizados extensamente en adultos con FHA, han demostrado utilidad variable en pacientes pediátricos, y si bien no tendrían el mismo rendimiento que en adultos, a la fecha siguen siendo una herramienta válida para evaluar pronóstico. La decisión de enlistar depende de una evaluación global por un equipo experto, considerando la etiología, curso clínico y exámenes seriados.

Referencias

1. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*. 2006;148(5):652-658. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.051.
2. Di Giorgio A, D'Antiga L. Acute Liver Failure in Children: Is It Time to Revise the Diagnostic Criteria? *Liver Transpl*. 2020;26(2):184-186. doi: 10.1002/lt.25693.
3. Uribe M, Hunter B, Alba A. Trasplante hepático pediátrico: estudio descriptivo de la experiencia recogida por el grupo de trasplante pediátrico de Clínica Las Condes y Hospital Luis Calvo Mackenna. *Rev Med Clin Las Condes*. 2010;254-265. doi: 10.1016/S0716-8640(10)70532-0.
4. Guerra JF, Quezada JL, Cancino A, et al. Trasplante hepático: evolución, curva de aprendizaje y resultados después de los primeros 300 casos. *Rev Med Chile* 2019;147:955-964.
5. Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, Zeng L. Posttransplant Survival in Pediatric Fulminant Hepatic Failure: the SPLIT Experience. *Liver Transplant*. 2004;10(11):1364-1371. doi: 10.1002/lt.20252.
6. Mendizabal M, Dip M, Demirdjian E, et al. Changing Etiologies and Prognostic Factors in Pediatric Acute Liver Failure. *Liver Transplant*. 2020;26(2):268-275. doi: 10.1002/lt.25658.
7. Esmail EH, Mamishi S, Ekbatani MS, Alimadadi H. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. *Arch Pediatr*. 2020;27(8):502-505.
8. Krawitz S, Lingiah V, Pysopoulos NT. Acute Liver Failure: Mechanisms of Disease and Multisystemic Involvement. *Clin Liver Dis*. 2018;22(2):243-256. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.002.
9. Vijay P, Bihari B, Vikrant L, Rajeev S, Yashwant K, Seema P. Dynamic Optic Nerve Sheath Diameter (ONSD) guided management of raised intracranial pressure in pediatric acute liver failure. *Hepatol Int*. 2021:1-8. doi: 10.1007/s12072-021-10139-0.
10. Jackson CD, Gram M, Halliday E, et al. Clinical Neurophysiology New spectral thresholds improve the utility of the electroencephalogram for the diagnosis of hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(8):2933.

COLESTASIA EN MENORES DE 3 MESES

Dres. Marcela Godoy P. y Humberto Soriano B.

Introducción

Se define colestasia como la ictericia causada por la elevación de la concentración de bilirrubina directa o conjugada > 1 mg/dL independiente de bilirrubina total (Guía de Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas y Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas 2017) y acolia como la decoloración de las deposiciones por falta de pigmentos biliares.

La ictericia colestásica es siempre patológica y su pesquisa precoz es la base para un tratamiento oportuno y un óptimo pronóstico. Es por esto que la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas y Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas en Guía de colestasia recomiendan que todo recién nacido (RN), que persiste con ictericia a las 2 semanas de vida debe ser evaluado para descartar colestasia con medición de bilirrubinemia total y directa.

Además se debe objetivar si el niño presenta acolia ya que frente a un lactante con ictericia y acolia, el diagnóstico más probable es la atresia biliar (AB), que ocurre en aproximadamente 40% de las colestasias neonatales. Por la importancia de pesquisar la acolia, en Chile desde el año 2019 la Cartilla de Colores de Deposiciones para diagnóstico precoz de AB está impresa en el libro “descubriendo juntos” que se entrega en control 7 a 10 días del RN.

Epidemiología

Ictericia colestásica neonatal tiene incidencia 1 por cada 2.500 RN.

Etiopatogenia

Atresia biliar es causa del 35% a 40% de las colestasias neonatales y representa el 50% de los trasplantes hepáticos en Chile y el mundo. El resto de los casos son causados por otras enfermedades: Síndrome de Alagille (2% a 14%), litiasis biliar, quiste del colédoco, hipotiroidismo congénito, infecciones (*E. coli*, citomegalovirus, Herpes simple entre otros), trastornos genéticos metabólicos como la tirosinemia, galactosemia, fibrosis quística, déficit sintético de ácidos biliares, déficit $\alpha 1$ antitripsina y en 10% a 20% de los niños prematuros es de etiología multifactorial.

Fisiopatología

La colestasia es causada por disminución en la excreción de bilirrubina, lo que determina un exceso de bilirrubina conjugada en sangre y disminución de las sales biliares en el tubo digestivo. Secundario a esto se produce malabsorción de grasas

y vitaminas liposolubles (A, D, E y K), lo que conduce a deficiencia de vitaminas, insuficiente nutrición y retraso de crecimiento.

Manifestaciones clínicas

Se manifiesta por ictericia y coluria. Si persiste la colestasia, el prurito es frecuente, al igual que los signos y síntomas de deficiencia de vitaminas liposolubles; detención del crecimiento lo que se evidencia en curvas de crecimiento.

Si la patología de base causa fibrosis y cirrosis hepática, se evidenciará distensión abdominal secundario ascitis.

Si bien ictericia y acolia la primera opción es atresia biliar existen otras patologías que también pueden tener acolia, por ejemplo, litiasis biliar, quiste colédoco, Fibrosis quística, déficit de $\alpha 1$ antitripsina.

Atresia biliar

Es un trastorno grave del hígado en el cual los conductos biliares están fibróticos, malformados o no existen. Incidencia 1 en 5.000 a 1 en 20.000 RNV.

Hay dos formas de atresia biliar: la forma no sindrómica, 80% de los casos; y la forma sindrómica, 20% de los casos y se asocia a poliesplenía, malrotación intestinal, vena porta preduodenal, vena cava inferior ausente, arteria hepática aberrante y heterotaxia abdominal.

En general los niños son de término con buen incremento ponderoestatural. Si tiene ictericia y acolia la primera hipótesis diagnóstica a descartar es atresia biliar ya que, pronóstico depende de lo precoz del diagnóstico. Recordar siempre, en niño que consulte por ictericia, mirar las deposiciones y comparar con cartilla de colores de deposiciones.

Quiste de colédoco

Son dilataciones únicas o múltiples de la vía biliar intra o extrahepática que pudieran pesquisarse en ecografía prenatal con incidencia de 1 en 100.000 a 1 en 150.000 RNV. Se presentan con ictericia colestásica y en algunos casos con acolia. Pueden presentar colangitis por lo que se debería sospechar en niños con ictericia y fiebre.

Síndrome de Alagille

Es una enfermedad autosómica dominante multisistémica, con expresión variable, ocasionado por mutaciones en el gen JAGGED1 (90%) y en el gen NOTCH2. Pueden tener mal incremento ponderal (85%), acolia y coluria. Fenotipo facial característico que pudiera no estar presentes antes de los 3 meses. Si a la auscultación cardíaca se pesquisa soplo sospechar qué cardiopatía pudiera estar en contexto de síndrome de Alagille. La cardiopatía (estenosis pulmonar periférica es la más frecuente, tetralogía de Fallot, CIV, CIA) está presente en el 90% de los casos. Radiografía columna con vértebras en mariposa (80%). Embriotoxon posterior es la característica oftalmológica más frecuente (90%), en algunos casos puede haber cataratas o alteraciones del iris.

Barro biliar y litiasis biliar

Prevalencia de litiasis biliar 0,1% a 0,3%. En niños con síndrome de Down la prevalencia aumenta a 4,7%. Preguntar por ayuno, uso de antibióticos, anemia hemolítica, nutrición parenteral que predisponen a formación de barro biliar y litiasis biliar.

Fibrosis quística

Es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia en Chile de 1/6.000 a 1/8.000 RNV. Su debut puede ser con colestasia neonatal que se produce por hipomotilidad de la vesícula biliar, litiasis biliar. Presentan mal incremento ponderal, diarrea, constipación, retraso en la eliminación de meconio e íleo meconial. Revisar *screening* neonatal tripsina inmunorreactivo (IRT).

Hipotiroidismo congénito

Historia de hipotonía, llanto ronco, fontanela posterior amplia, piel seca, macroglosia y hernia umbilical. Revisar *screening* neonatal de hormona estimulante de la tiroides (TSH) que se realiza en todos los RN.

Infecciones

Historia de fiebre y/o compromiso estado general, las causas infecciosas son urgentes de descartar, dentro de estas la infección urinaria que en RN puede debutar como urosepsis. Otros a considerar son las infecciones por herpes y citomegalovirus que pueden debutar con falla hepática neonatal.

La infección congénita por citomegalovirus suele ser asintomática, pero un 5% a 10% presenta bajo peso al nacer, microcefalia, calcificaciones periventriculares, coriorretinitis, sordera y hepatoesplenomegalia.

Nutrición parenteral (NP)

Pueden presentar colestasia y litiasis biliar cuando NP se prolonga más allá de los 15 días. Más frecuente en niños prematuros, bajo peso al nacer, sepsis, intestino corto y sin estímulo enteral.

Enfermedades genético-metabólicas

Historia de hermanos fallecidos, abortos, vómitos, convulsiones y mal incremento ponderal. Al examen físico hipotonía. Dentro de este grupo se debe sospechar tirosinemia y galactosemia cuyo debut puede ser como falla hepática neonatal con trastornos de coagulación manifestados por petequias o sangrado sitios de punción. Tirosinemia está en Ley Ricarte Soto por lo que frente a colestasia y alfafetoproteína elevada para la edad se debe subir a plataforma Minsal.

Diagnóstico

Se realiza diagnóstico de colestasia con determinación de bilirrubina total y directa. Junto con esto es necesario perfil hepático para conocer si se trata de colestasia o hepatitis colestásica que oriente a determinadas causas. Además de estos exámenes

iniciales solicitar tiempo de protrombina e INR, lo que permite saber si estamos frente a falla hepática aguda ya que el tratamiento es urgente y exámenes que orienten a determinadas patologías (Tabla 1).

Manejo / Tratamiento

Manejo general

- Nutricional, aporte calórico del 125% a 150% de sus necesidades basales. Emplear fórmulas que contengan triglicéridos de cadena media.
- Aportar vitaminas liposolubles (actualmente disponible DEKA'S).
- Ácido ursodesoxicólico: 20 mg/kg/día c/12 horas oral.
- Fenobarbital: 3 a 5 mg/kg/día c/12 horas oral (colerético y antipruriginoso. Evaluar según la causa de colestasia).

Tabla 1 Exámenes y orientación diagnóstica en niños con colestasia menores de 3 meses

Exámenes	Orientación diagnóstica
Hemograma	Infección, trombocitopenia, anemia
Ex. orina	Infección urinaria (urosepsis)
Tiempo protrombina/INR	Falla hepática neonatal: infecciones viral o bacteriana, hepatitis fetal aloimmune, tirosinemia, galactosemia
GGT normal o baja	PFIC 1 y 2, déficit sintético ácidos biliares
Ecografía abdominal	Vesícula pequeña o ausente, vesícula arrosariada (atresia biliar), quiste de colédoco, litiasis biliar, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis. Con doppler permite visualizar shunts portosistémicos
Hormonas tiroideas (TSH, T4 Libre)	Hipotiroidismo congénito
Alfafetoproteína	Elevada en tirosinemia Tipo 1
Ferritina	Elevada en hepatitis fetal aloimmune
Ecocardiograma	Estenosis pulmonar, CIA, CIV, tetralogía de Fallot (<i>S. Alagille</i>)
Evaluación oftalmólogo	Embriotoxon posterior (<i>S. Alagille</i>) Cataratas (galactosemia) Coriorretinitis (citomegalovirus)
Radiografía columna	Vértebras en mariposa (<i>S. Alagille</i>)
IRT, electrolitos sudor, test genético	Fibrosis quística
Biopsia hepática	Realizar después de los 30 días de vida y antes de los 45 días de vida
Colangio intraoperatoria con biopsia hepática	Proliferación ductular: Atresia biliar Trasformación gigantecelular: Hepatitis neonatal Disminución conductillos: <i>S. Alagille</i>

PFIC: Colestasia intrahepática familiar progresiva. IRT: Tripsina inmunoreactiva.

Tabla 2. Manejo específico de colestasia en niños menores de 3 meses

Patología	Manejo específico
Atresia biliar	Portoenterostomía de Kasai y trasplante hepático
Hepatitis fetal aloinmune	Gamma ev 1 g/k/d en combinación con exanguinotransfusión Tratamiento prenatal: Gamma ev puede prevenir su desarrollo en embarazos posteriores.
Galactosemia	Dieta libre de lactosa
Tirosinemia	NTBC (2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanediona) 1 mg /k/día oral y restricción dietética de tirosina y fenilalanina.
Virus Herpes	Aciclovir ev
Citomegalovirus	Ganciclovir ev

Manejo específico

Existen patologías que tienen manejo específico y que iniciado precozmente tienen excelente pronóstico (Tabla 2).

Conclusiones

- En todo niño mayor de 15 días de edad que persiste con ictericia se debe realizar Bilirrubina total y directa.
- Colestasia es siempre patológica.
- Sospechar atresia biliar en niños con ictericia y acolia.
- Mirar las deposiciones en niños con ictericia y comparar con cartilla colores.
- No olvidar en control sano del mes preguntar y ver color de deposiciones.
- Realizar educación a padres y personal de salud en pesquisa precoz de atresia biliar.

Referencias

1. Godoy M, Soriano H. Colestasias Familiares: Una Causa Común de Hiperbilirrubinemia Conjugada. Rev Chil Pediatr 2009;80(4):367-376.
2. Fawaz R, Baumann U, Ekong U. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:154-168.
3. Witt M, Lindeboom J, Wijnja C. Early Detection of Neonatal Cholestasis: Inadequate Assessment of Stool Color by Parents and Primary Healthcare Doctors. Eur J Pediatr Surg 2016;26:67-73.
4. Morinville V, Ahmed N, Ibberson C. Home-Based Screening for Biliary Atresia Using Infant Stool Color Cards in Canada: Quebec Feasibility Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;62:536-541.

5. Govindarajan KK. Biliary atresia: Where do we stand now? *World J Hepatol* 2016; 8(36):1593-1601.
6. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):346-360. doi: 10.1038/s41575-019-0132-z.
7. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 2020;29(4): 150945. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150945. Epub 2020 Jul 23.
8. Karpen SJ. Pediatric Cholestasis: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management. *Clin Liver Dis* 2020;15(3):115-119. doi: 10.1002/cld.895.
9. Yachha SK, Das MC, Kumar P, et al. Development of integrated neonatal cholestasis card for early recognition and referral of neonatal cholestasis. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39(6):584-590. doi: 10.1007/s12664-020-01094-z. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33175370.
10. Abo-Zeinah SS, Behairy B, Hussein MH, et al. Histopathological expression of Yes-associated protein in neonatal cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(2):189-194. doi: 10.1016/j.clinre.2019.06.006.
11. Napolitano M, Franchi-Abella S, Damasio MB, et al. Practical approach to imaging diagnosis of biliary atresia, Part 1: prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging, and postnatal ultrasound. *Pediatr Radiol.* 2021;51(2):314-331. doi: 10.1007/s00247-020-04840-9. Epub 2020 Nov 17.

ASCITIS EN NIÑOS

Dra. Liliana Fierro C.

Introducción

Ascitis: Es la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal, puede ocurrir a cualquier edad (incluso en útero). En los niños suele ser el resultado de una enfermedad hepática, renal o cardíaca.

Es la complicación más común de cirrosis y un signo de enfermedad hepática avanzada. Por cuanto detectar y tratar adecuadamente la ascitis, es importante para disminuir la morbilidad debido a sus complicaciones

Epidemiología

Si bien no se cuenta con datos nacionales. Hay un incremento en la prevalencia de hospitalizaciones relacionadas con ascitis, lo que reflejaría una mejora en la detección, mediante el avance en las técnicas radiológicas.

Etiopatogenia

Las causas de la ascitis varían según la edad del paciente. Además hay diferentes causas: hepáticas y no hepáticas de ascitis.

La ascitis congénita o neonatal es rara y las causas más frecuentemente asociadas son infecciones intrauterinas, desórdenes metabólicos, cardíacos y ocasionalmente hematológicos y genitourinarios. Posteriormente, en la infancia la causa más común está relacionada a enfermedad hepática (hipertensión portal y cirrosis), patología cardíaca y renal (síndrome nefrótico, insuficiencia renal). Otras causas menos frecuentes están relacionadas al sistema vascular (obstrucción flujo de salida hepático venoso), pancreatitis aguda severa, perforación vía biliar, hipotiroidismo.

En este capítulo nos referiremos específicamente a aquella ascitis de origen hepático

Fisiopatología

En el hígado normal, el flujo sanguíneo desde la arteria hepática y vena porta perfunde las sinusoides hepáticas y luego abandona el hígado a través de las venas hepáticas hasta la vena cava inferior.

La linfa hepática se forma mediante la filtración de plasma sinusoidal en el espacio de Disse (rodeado por hepatocitos en un lado y células de revestimiento sinusoidal en el otro). Drena desde el hígado a través de los vasos linfáticos transdiafragmáticos hasta el conducto torácico, que desemboca en la vena subclavia izquierda.

El endotelio sinusoidal es permeable a albúmina, lo que no produce un gradiente osmótico. Las fuerzas hidrostáticas son el principal impulsor de la formación de linfa hepática y aumentan en la hipertensión portal.

La ascitis se produce cuando la transferencia neta de líquido de los vasos sanguíneos a los vasos linfáticos excede la capacidad de drenaje de los vasos linfáticos.

La concentración de proteína en la linfa mesentérica es 20% de la del plasma, por lo que existe un gradiente osmótico significativo que promueve el retorno del líquido intersticial al capilar. La concentración de proteína en la linfa hepática está cerca de la del plasma, y no hay gradiente osmótico significativo a través de la membrana sinusoidal.

En los intestinos, la sangre de los capilares mesentéricos drena a través de las venas mesentéricas hacia la vena porta. La presión de los capilares mesentéricos 20 mmHg. Los drenajes linfáticos intestinales, los linfáticos regionales, se combina con linfa hepática en el conducto torácico

La ascitis se desarrolla en pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Y ocurre cuando la presión osmótica e hidrostática al interior de los capilares mesentérico y hepático exceden la capacidad de drenaje de los linfáticos, con una acumulación de fluido en el espacio peritoneal.

En el caso de la ascitis de origen hepático, la cirrosis hepática provoca:

1. Hipertensión portal sinusoidal.
2. Vasodilatación arterial esplácnica disminuyendo el volumen plasmático efectivo. Existe una vasodilatación sistémica mediada por óxido nítrico que causa hipovolemia efectiva.
3. Hiperaldosteronismo.

Los aparatos yuxtglomerulares renales detectan esta hipovolemia efectiva y estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que aumenta la actividad simpática y la secreción de hormona antidiurética (ADH) la retención de agua libre y la expansión del volumen plasmático. Al mantener la retención de agua y sodio se produce la ascitis.

Manifestaciones clínicas

Los signos clínicos dependerán del avance de la enfermedad hepática de base, signos de hipertensión portal.

- Aumento circunferencia abdominal y reciente incremento de peso.
- Abdomen protuberante, flancos abultados, ombligo evertido.
- Onda a la palpación.
- Rebote del bazo.
- Matidez a la percusión.
- Ictericia.
- Telangectasias.
- Circulación colateral.
- Eritema palmar.

- Hepatomegalia.
- Esplenomegalia.

Diagnóstico

- Anamnesis; antecedentes de enfermedad hepática, aumento perímetro abdominal y peso.
- Examen físico: signos de hepatopatía crónica y de ascitis
- Laboratorio: hemograma, pruebas función hepática, pruebas de coagulación, GSV-ELP, pruebas función renal, orina completa.
- Estudio Imágenes
ECOTOMOGRAFÍA examen que:
 - Confirma la presencia de ascitis.
 - Establece su gravedad.
 - Detecta signos de hipertensión portal y transformación cavernosa de la vena porta.

El líquido libre se puede visualizar, en el receso heparrenal (bolsa de Morison) y en el fondo de saco pélvico.

RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

- Papel importante en detección de líquido libre o acumulación de líquido loculado en la cavidad peritoneal.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

No se recomiendan para confirmar el diagnóstico de ascitis, aunque pueden ayudar a determinar la causa en ciertas situaciones.

- Paracentesis diagnóstica

Es un procedimiento esencial en la evaluación diagnóstica de pacientes, para determinar diversas etiologías y descartar complicaciones como, la peritonitis bacteriana espontánea que requiere análisis del líquido ascítico para el diagnóstico.

Procedimiento

- Se selecciona el sitio para la inserción de la aguja paciente en la posición semi-reclinado, se percibe el nivel de embotamiento.
- Sitio que esté por debajo del ombligo y el borde superior de la opacidad, pero por encima de la vejiga urinaria.
- Evitar las cicatrices porque el intestino puede estar adherido a ellas.
- Un sitio común es 2 dedos medial y cefálica a la espina ilíaca anterosuperior.

Apariencia del líquido peritoneal.

Color claro o pálido: en hipertensión portal.

Sangre: malignidad, trauma.

Turbio o purulento: peritonitis piógena.

Blanco: (leche) cirrosis, injuria conducto torácico, linfoma.

Negro o color te: ascitis pancreática.

Café hiperbilirrubinemia, perforación biliar o vesicular, quiste colédoco.

Análisis del líquido ascítico

- Conteo celular.
- Albúmina.
- Cultivo, tinción de Gram: La positividad del cultivo es 40%-60% por métodos de rutina, pero la inoculación de 10 ml de líquido ascítico directamente en frascos de hemocultivo aumenta la positividad en un 90%.
- Glucosa.
- Deshidrogenasa láctica.
- Opcional, amilasa, triglicéridos, bilirrubina, citología, TBC.

Gradiente de albúmina en suero-líquido ascítico puede separar de manera confiable la ascitis en 2 categorías:

- Alto gradiente ($> 1,1$ g/dl) cirrosis, obstrucción venosa hepática, insuficiencia hepática, mixedema, metástasis hepáticas, ascitis cardíaca.
- Bajo gradiente ($< 1,1$ g/dl) TBC, síndrome nefrótico, ascitis pancreática, ascitis biliar, obstrucción intestinal.

En conclusión, la evaluación de la presencia, cantidad y etiología de la ascitis, incluye una anamnesis detallada de la historia de la enfermedad, el examen físico, estudio imagenológico y paracentesis diagnóstica.

Tratamiento

Depende del cuadro clínico y la gravedad de la ascitis.

Ascitis no complicada (no refractaria, no asociada con peritonitis, ni hiponatremia, o síndrome hepatorenal), objetivo principal es balance negativo de sodio.

- Restricción de sodio. La ingesta de sodio en niños mayores y adolescentes debe ser 1-2 mEq/kg/día, pero en niños pequeños y lactantes la ingesta de sal no debe ser > 1 g/día.

La restricción de líquidos solo es necesaria si hay hiponatremia dilucional ($\text{Na} < 120$ mEq/l)

Ascitis moderada, agregar antagonistas de aldosterona y/o diuréticos de asa.

Agentes antialdosterona espironolactona 2-3 mg/kg/día (hasta 100 mg); si no hay respuesta se incrementa 2 mg/kg cada 5 a 7 días; hasta dosis máxima de 4 a 6 mg/kg.

El efecto de la dosificación de espironolactona se puede controlar con niveles de sodio en orina valores > 50 mEq/L.

Diurético de asa furosemida 1-2 mEq/kg/día con máximo 6 mg/kg/día.

Ascitis severa, se debe realizar paracentesis evacuadoras (eliminación de 50 ml/kg o más de líquido ascítico), con administración de albúmina 20%, en infusión lenta a razón de 0,5-1 g/kg o 1 g/100 ml de líquido ascítico removido en 4-6 h. La Albúmina se administra al inicio de la paracentesis o al final cuando el volumen de líquido ascítico evacuado es conocido. La paracentesis evacuadora no afecta la retención de agua y sodio, por lo que se deben mantener los diuréticos de asa.

Tratamiento de la ascitis refractaria

Ascitis resistente a diuréticos, aquella que no se puede movilizar o su reaparición precoz no se puede prevenir, por falta de respuesta a restricción de sodio y diuréticos. Cuando la pérdida de peso es baja o la diuresis es < que la ingesta de líquidos.

Ascitis refractaria, falla a respuesta a tratamiento después de 7 días de tratamiento adecuado o cuando reaparece la ascitis dentro de 1 mes de iniciado el tratamiento.

Ascitis intratable cuando los diuréticos están contraindicados debido a efectos adversos. Encefalopatía hiponatremia, insuficiencia renal, hipo, hiperkalemia.

Tratamiento quirúrgico

Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). Es una anastomosis porto cava no quirúrgica. Disminuye la presión portal y previene el sangrado de las várices esofágicas, alivia eficazmente la ascitis cirrótica. Está indicada en: ascitis refractaria, pacientes con paracentesis frecuentes, con reserva hepática razonable, disfunción renal mínima. Sin embargo, malformaciones vasculares y el tamaño del paciente pueden limitar su aplicación en algunos pacientes pediátricos: Trasplante ortotópico de hígado. Es la única modalidad de tratamiento que salva vidas en las enfermedades hepáticas en fase terminal.

Referencias

1. Bavdekar A, Thakur N. Ascites in Children. *Indian J Pediatr.* 2016;83(11):1334-1340
2. Karnsakul W, Ingviya T, Seaberg E, et al. Ascites in Children: A Single-Center Experience of 27 Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):83-88.
3. Guedes RR, Kieling CO, Dos Santos JL, et al. Severity of Ascites Is Associated with Increased Mortality in Patients with Cirrhosis Secondary to Biliary Atresia. *Dig Dis Sci.* 2020 Nov;65(11):3369-3377.
4. Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):735-752.
5. Sen Sarma M, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U. Ascites in children with extrahepatic portal venous obstruction: Etiology, risk factors and outcome. *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1480-1485
6. Sen Sarma M, Yachha SK, Bhatia V, Srivastava A, Poddar U. Safety, complications and outcome of large volume paracentesis with or without albumin therapy in children with severe ascites due to liver disease. *J Hepatol.* 2015;63(5):1126-32.
7. Bes DF, Fernández MC, Malla I, et al. Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations. Part 1: Pathophysiology, diagnostic evaluation,

- hospitalization criteria, treatment, nutritional management. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(4):385-390.
8. Bes DF, Cristina Fernández M, Malla I, et al. Management of cirrhotic ascites in children: Review and recommendations. Part 2: Electrolyte disturbances, nonelectrolyte disturbances, therapeutic options. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(5):505-511.
 9. Sen Sarma M, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U. Ascites in children with extra-hepatic portal venous obstruction: Etiology, risk factors and outcome. *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1480-1485.

