

*Diagnóstico y
Tratamiento
de las Enfermedades
Digestivas*



Sociedad Chilena de
Gastroenterología

2008

Editores:

Dr. Juan Carlos Weitz V.

Dr. Zoltán Berger F.

Dr. Samuel Sabah T.

Dr. Hugo Silva C.

Registro de propiedad intelectual:
ISBN:

Sociedad Chilena de Gastroenterología
El Trovador 4280 Oficina 909, Las Condes.
Teléfono: (56 2) 3425004
Fax: (56 2) 3425005
E-mail: schgastr@netline.cl
Página web: www.socgastro.cl

Producción:

EDITORIAL  iku
María Cristina Illanes
220 6810 - 212 6384 - (09) 225 1534

Tiraje de 2.500 ejemplares

IMPRESO EN SANTIAGO DE CHILE
Octubre 2008
Derechos Reservados/Prohibida su reproducción

DIRECTORIOS

SOCIEDAD CHILENA DE GASTROENTEROLOGÍA

Presidente	: Fernando Fluxá García	
Vicepresidente	: Ricardo Santander Duch	
Past-Presidente	: Zoltán Berger Fleiszig	
Tesorero	: Jaime Lubascher Correa	
Secretario Gral.	: Rodrigo Quera Pino	
Directores	: Carlos Barrientos Cabezas	Sylvia Cruchet Muñoz
	Ricardo Latorre Martín	Jorge Maira Sommer
	Ana María Madrid Silva	Jaime Pinto Devia
	Arnoldo Riquelme Pérez	Carlos Bustos Medina
	Sergio Rubel Cohen	Rodrigo Zapata Larraín
Directores Invitados	: Raúl Correa Velasco	Carlos Defilippi Cafri
	Roque Sáenz Fuenzalida	Jorge Valenzuela Escobar

ASOCIACIÓN CHILENA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Presidente	: René Estay Gutiérrez	
Vicepresidente	: Sergio Rúbel Cohen	
Past-Presidente	: Roberto Nazal	
Secretario	: Raúl Araya Jofré	
Directores	: Solange Agar	Pablo Cortés
	Nelly Espinoza Pizarro	Alex Navarro Reveco
	Samuel Sabah Telias	

ASOCIACIÓN CHILENA DE HEPATOLOGÍA

Presidente	: Rosa María Pérez Ayuso	
Vicepresidente	: Rodrigo Zapata Larraín	
Past-Presidente	: Jaime Poniachik Teller	
Directores	: Silvia Alegría	Marco Arrese
	Marina Becerra González	Francisco Fuster
	María de los A. Gatica Ureta	Fernando Gómez
	Mauricio González Moncada	Silvia Márquez
	Marcela Miranda Corvalán	Danny Oksenberg Reisberg
	Loreto Ovalle	Alejandro Soza Ried

ÍNDICE

Nómina de autores	11
Prólogo	
<i>Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone</i>	15
Dolor abdominal	
<i>Dr. Carlos Defilippi Caffri</i>	17
Diarrea aguda	
<i>Dr. Raúl Acuña Meza</i>	23
Diarrea crónica	
<i>Dr. Raúl Araya Jofré</i>	31
Hemorragia digestiva alta	
<i>Dr. Ling Vargas Tank</i>	40
Hemorragia digestiva baja	
<i>Drs. Roque Sáenz Fuenzalida, Eduardo Valdivieso Rueda y Rodney Stock Lillo</i>	47
Embarazo y aparato digestivo	
<i>Drs. Jaime Lubascher Correa y Humberto Reyes Budelovsky.</i>	60
Inmunocompromiso y aparato digestivo	
<i>Dr. Ricardo Estela Petit</i>	76
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	
<i>Dra. María Teresa Vergara Albarracín</i>	87
Trastornos motores del esófago	
<i>Dra. Claudia Defilippi Guerra</i>	95
Cáncer de esófago	
<i>Drs. Italo Braghetto Miranda y René Estay Gutiérrez</i>	100
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	
<i>Dr. Antonio Rollán Rodríguez</i>	113

ÍNDICE

Úlcera péptica <i>Drs. Alberto Espino Espino y Arnoldo Riquelme Pérez</i>	126
Cáncer gástrico <i>Drs. Fernando Fluxá García y Carlos Benavides Castillo</i>	137
Linfoma MALT <i>Dr. Rodrigo Quera Pino</i>	151
Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) <i>Dr. Cristián Muñoz Troncoso</i>	157
Carcinoides gastrointestinales <i>Dr. Román Cabezón Gil</i>	161
Enfermedad celíaca <i>Drs. Sylvia Alegría Quevedo y Juan Carlos Weitz Vattuone ...</i>	167
Parasitosis intestinales <i>Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone</i>	175
Síndrome de intestino irritable <i>Dra. Ana María Madrid Silva</i>	181
Diarrea asociada a antibióticos <i>Dr. Sergio Carvajal Cabrera</i>	189
Constipación <i>Dr. Samuel Sabah Telias</i>	195
Isquemia mesentérica <i>Dr. Alex Navarro Reveco</i>	203
Enfermedad inflamatoria intestinal <i>Dr. Manuel Álvarez Lobos</i>	210
Diverticulosis y diverticulitis <i>Dra. María Paula Vial Cerda</i>	218

Lesiones superficiales del colon, incluyendo los pólipos colónicos	
<i>Dr. Eduardo Maiza Rodríguez</i>	224
Cáncer de colon y recto	
<i>Dr. Christian Jensen Benítez</i>	233
Cirugía de la obesidad	
<i>Dr. Fernando Maluenda Gatica</i>	246
Colestasis	
<i>Dr. Marco Arrese Jiménez</i>	250
Virus de la hepatitis	
<i>Dr. Humberto Ibarra Vargas</i>	259
Hepatitis aguda. Manejo clínico.	
<i>Dr. Guillermo Silva Peralta</i>	264
Hepatitis crónica	
<i>Dr. Javier Brahm Barril</i>	269
Hígado graso no alcohólico	
<i>Dr. Jaime Poniachick Teller</i>	276
Aumento asintomático de transaminasas	
<i>Dr. Hugo Silva Calcagni</i>	281
Complicaciones de la cirrosis hepática	
<i>Dra. Rosa M. Pérez Ayuso</i>	285
Hepatotoxicidad por drogas	
<i>Dr. Juan Carlos Glasinovic Radic</i>	302
Enfermedades metabólicas del hígado	
<i>Dr. Rodrigo Zapata Larrain</i>	309
Insuficiencia hepática aguda	
<i>Drs. Alejandro Soza Ried y Rosa María Pérez-Ayuso</i>	335

ÍNDICE

Tumores hepáticos <i>Dr. Francisco Fuster Saldías</i>	350
Indicaciones de trasplante hepático <i>Dr. Roberto Segovia Melero</i>	362
Litiasis biliar <i>Dr. Juan Francisco Miquel Poblete</i>	371
Enfermedades no litiásicas de la vía biliar <i>Dra. María de los Ángeles Gatica Ureta</i>	380
Cáncer de la vesícula biliar <i>Dr. Xabier de Aretxabala Urquiza</i>	385
Pancreatitis aguda <i>Dr. Ricardo Latorre Martín</i>	392
Pancreatitis crónica <i>Dr. Zoltán Berger Fleiszig</i>	400
Lesiones quísticas del páncreas <i>Dr. Guillermo Watkins Sepúlveda</i>	408
Cáncer de páncreas <i>Drs. Ricardo Rossi Fernández y Rodrigo Valderrama Labarca</i> ..	414
Tabla de prevención de hepatitis virales <i>Dra. Karen Hola Chamy</i>	426
Profilaxis de endocarditis bacteriana (EB) en procedimientos endoscópicos digestivos <i>Dra. Karen Hola Chamy</i>	432

NÓMINA DE AUTORES

Dr. Raúl Acuña Meza. Departamento de Gastroenterología Clínica Las Condes.

Dra. Sylvia Alegría Quevedo. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Hospital Roberto del Río y Hospital Clínico Universidad de Chile.

Dr. Manuel Álvarez Lobos. Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Raúl Araya Jofré. Gastroenterología Hospital Militar.

Dr. Marco Arrese Jiménez. Depto. de Gastroenterología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Carlos Benavides Castillo. Hospital San Borja Arriarán. Departamento de Cirugía Centro. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Dr. Zoltán Berger Fleiszig. Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

Dr. Italo Braghetto Miranda. Departamento de Cirugía, Hospital Clínico José Joaquín Aguirre. Universidad de Chile.

Dr. Javier Brahm Barril. Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Clínica Las Condes.

Dr. Román Cabezón Gil. Hospital Dipreca. Integramédica Alto Las Condes.

Dr. Sergio Carvajal Cabrera. Gastroenterología Clínica Santa María.

Dr. Xabier de Aretxabala Urquiza. Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile. Departamento de Cirugía, Clínica Alemana.

Dr. Carlos Defilippi Caffri. Editor en Jefe de revista Gastroenterología Latinoamericana.

Dra. Claudia Defilippi Guerra. Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Clínica Las Condes.

Dr. Alberto Espino Espino. Departamento de Gastroenterología. P. Universidad Católica de Chile.

Dr. René Estay Gutiérrez. Jefatura de Sanidad, Policía Investigaciones de Chile.

Dr. Ricardo Estela Petit. Gastroenterología Hospital San Borja Arriarán.

Dr. Fernando Fluxá García. Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

Dr. Francisco Fuster Saldías. Clínica Reñaca y Hospital Naval de Viña del Mar.

Dra. Ma. de los Ángeles Gatica Ureta. Departamento de Gastroenterología Hospital Padre Hurtado.

Dr. Juan Carlos Glasinovic Radic. Unidad de Gastroenterología. Departamento de Enfermedades Digestivas. Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo.

Dra. Karen Hola Chamy. Hospital Naval de Viña del Mar.

Dr. Humberto Ibarra Vargas. Universidad Austral de Chile.

Dr. Christian Jensen Benítez. Departamento de Cirugía, Hospital Clínico José Joaquín Aguirre. Universidad de Chile.

Dr. Ricardo Latorre Martín. Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Dr. Jaime Lubascher Correa. Gastroenterología, Hospital del Salvador y Clínica Las Condes.

Dra. Ana María Madrid Silva. Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Dr. Eduardo Maiza Rodríguez. Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Clínica Providencia. Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.

Dr. Fernando Maluenda Gatica. Departamento de Cirugía, Hospital Clínico José Joaquín Aguirre. Universidad de Chile. Clínica Alemana.

Dr. Juan Francisco Miquel Poblete. Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Cristián Muñoz Troncoso. Departamento de Gastroenterología. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Alex Navarro Reveco. Hospital Clínico Universidad de Chile y Hospital FACH.

Dra. Rosa M. Pérez Ayuso. Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Jaime Poniachick Teller. Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Dr. Rodrigo Quera Pino. Departamento de Gastroenterología Clínica Las Condes.

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

Dr. Arnoldo Riquelme Pérez. Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Antonio Rollán Rodríguez. Unidad de Gastroenterología. Departamento de Enfermedades Digestivas. Clínica Alemana.

Dr. Samuel Sabah Telias. Gastroenterología Hospital FACH.

Dr. Roque Sáenz Fuenzalida. The Latin-American Gastrointestinal Endoscopy Training Center Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

Dr. Ricardo Rossi Fernández. Cirugía Clínica Alemana.

Dr. Roberto Segovia Merello. Hospital San Borja Arriarán. Clínica Las Condes.

Dr. Hugo Silva Calcagni. Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.

Dr. Guillermo Silva Peralta. Departamento de Gastroenterología. Clínica Las Condes.

Dr. Alejandro Soza Ried. Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Rodney Stock Lillo. The Latin-American Gastrointestinal Endoscopy Training Center Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

Dr. Rodrigo Valderrama Labarca. Unidad de Gastroenterología. Departamento de Enfermedades Digestivas. Clínica Alemana.

Dr. Eduardo Valdivieso Rueda. The Latin-American Gastrointestinal Endoscopy Training Center Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

Dr. Ling Vargas Tank. Hospital San Juan de Dios. Universidad de Chile. Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo.

Dra. María Teresa Vergara Albarracín. Hospital Naval de Viña del Mar.

Dra. María Paula Vial Cerda. Departamento de Gastroenterología Clínica Alemana y Hospital Padre Hurtado. Universidad del Desarrollo.

Dr. Guillermo Watkins Sepúlveda. Departamento de Cirugía. Hospital Clínico José Joaquín Aguirre. Universidad de Chile.

Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone. Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico. Integramédica Barcelona.

Dr. Rodrigo Zapata Larrain. Gastroenterología, Hospital del Salvador. Clínica Alemana.

PRÓLOGO

La Sociedad Chilena de Gastroenterología encomendó a este grupo de editores la tarea de publicar, en el año 2002, la primera edición de este manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas, que reemplazó a nuestros libros de Normas que se editaron durante más de trece años.

Ese texto fue ideado para ser consultado especialmente por nuestros socios y se fue transformando además, en un gran apoyo para los estudiantes de Medicina, los becarios de la especialidad e incluso de otras disciplinas.

En esta segunda edición 2008, nos hemos propuesto no sólo actualizar los temas abordados en la publicación anterior, sino que complementarlos y ampliar los contenidos, especialmente con tópicos de actualidad y de prevalencia en aumento. Para ello, les hemos solicitado su colaboración a distinguidos miembros de nuestra sociedad, a quienes agradecemos haber dedicado parte de su tiempo a esta labor.

Este manual está dedicado principalmente a nuestros socios, a los becarios de Gastroenterología y de Medicina Interna, y a alumnos de Medicina. Pero en esta oportunidad hemos querido muy especialmente dedicarlo a nuestros maestros de Gastroenterología, quienes formaron los distintos grupos de la especialidad en nuestro país, cuyos sucesores han sido nuestros colaboradores.

La distribución de este libro a los asistentes del Congreso Panamericano de Gastroenterología 2008, contribuirá a su difusión entre los médicos especialistas y estudiantes de los distintos países participantes.

El trabajo por más de un año con los otros miembros del comité editorial, con los autores de los distintos capítulos y con nuestra editora Sra. María Cristina Illanes y su grupo, ha quedado plasmado en estas páginas, que esperamos hayan alcanzado el objetivo trazado.

Agradecemos a Laboratorio Andrómaco S.A. su apoyo en la publicación y difusión de esta segunda edición.

Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone
Editor Jefe

DOLOR ABDOMINAL

DR. CARLOS DEFILIPPI CAFFRI

El dolor suele ser percibido como una manifestación invalidante y desafortunada de una enfermedad, sin embargo, su presencia suele ir acompañada de cambios conductuales que pueden resultar beneficiosos, por ejemplo ante la inflamación de una víscera intra abdominal que genere dolor, el paciente tenderá a disminuir la actividad física y la ingesta de alimentos, lo cual favorece la recuperación. Pero, la persistencia de este síntoma puede llevar a cambios más complejos a nivel del sistema nervioso.

El dolor percibido a nivel de abdomen, se puede generar no sólo en la cavidad abdominal, sino a partir de la cavidad pelviana, pared abdominal, sínfisis púbica y retroperitoneo.

La investigación anamnésica de este síntoma debe realizarse en forma sistemática y exhaustiva, teniendo siempre en consideración que frente a una patología similar, un paciente puede experimentar dolor de gran intensidad, mientras que otro puede estar asintomático.

En el manejo del enfermo con dolor abdominal suele analizarse por separado el dolor agudo del dolor crónico.

Dolor abdominal agudo

Es motivo frecuente de consulta en servicios de urgencia y en ocasiones puede estar asociado a condiciones que ponen en peligro la vida. Una buena estimación de la intensidad del dolor agudo es, en nuestro medio, haber o no consultado en servicio de urgencia. Suele manifestarse en tres formas: a) dolor de carácter visceral, conducido por fibras lentas, que suele ser de carácter sordo; b) dolor parietal: típicamente agudo y bien localizado que resulta de la irritación directa del peritoneo parietal conducido por fibras rápidas y c) dolor referido: que nace a partir de estímulos nociceptivos originados en la cavidad abdominal y que se perciben a distancia.

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

Órganos proximales al ángulo de Treitz

Esófago distal
 Estómago y duodeno proximal Epigastrio
 Hígado, vía biliar y bazo

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

Duodeno distal
 Intestino delgado
 Colon proximal

} Región periumbilical

Órganos distales al ángulo hepático del colon

Colon distal
 Recto

Hipogastrio

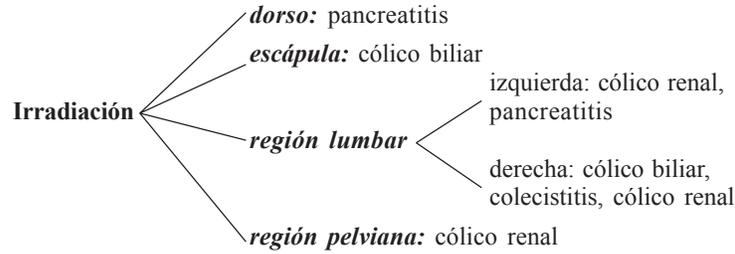
En este esquema se consigna la localización preferencial de las patologías más frecuentes causantes de dolor abdominal agudo:

<p>Cuadrante superior derecho Patología biliar, pancreática. Nefrolitiasis, pielonefritis. Neumonía, embolia pulmonar, neumotórax. Herpes zoster.</p>	<p>Epigastrio Úlcera péptica. Patología biliopancreática. Esofagitis. Infarto del miocardio. Pericarditis.</p> <p>Reg. Periumbilical Obstrucción intestinal. Apendicitis, gastroenteritis, aneurisma aorta abdominal complicada.</p> <p>Hipogastrio Patología anexial. Proctocolitis. Diverticulitis. Cistitis, prostatitis.</p>	<p>Cuadrante superior izquierdo Úlcera péptica. Pancreatitis. Rotura - infarto esplénico. Nefrolitiasis, pielonefritis. Neumonía, absceso sub-frénico. Embolia pulmonar, neumotórax.</p> <p>Cuadrante inferior izquierdo Diverticulitis. Patología anexial. Nefrolitiasis. Hernia. Apendagitis.</p>
<p>Difuso: gastroenteritis, obstrucción intestinal, peritonitis, isquemia mesentérica, cetoacidosis diabética, porfiria, vasculitis.</p>		

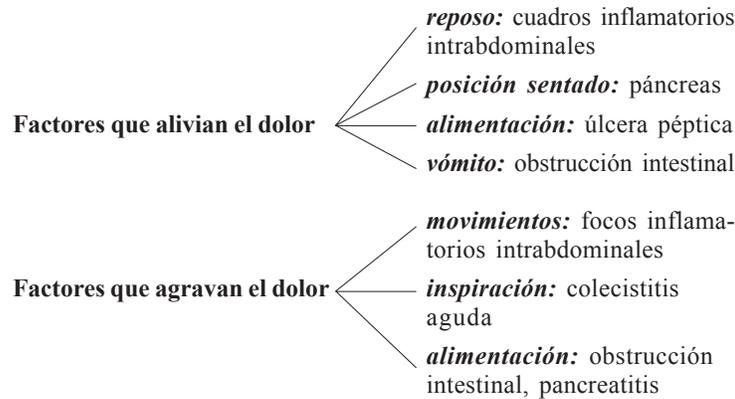


La irradiación del dolor puede ser un elemento útil para orientarse en el diagnóstico, como se observa en el siguiente esquema:

Origen del dolor



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



Examen físico

Es importante efectuar un examen físico completo y en especial un cuidadoso examen del abdomen mediante la palpación, determinando localización de la sensibilidad y presencia de signos de irritación peritoneal, resistencia muscular y búsqueda de masas sensibles. La auscultación abdominal es un elemento importante para el diagnóstico. Debe completarse este examen con tacto rectal o vaginal, de acuerdo con las características del cuadro clínico. Un estudio sistemático reveló que deben hacer sospechar organicidad los siguientes factores: resistencia muscular, leucocitosis y vómitos, su presencia puede requerir completar estudio con imágenes. El examen de elección según la patología que se sospecha se esquematiza en el siguiente cuadro:

- Rx. simple Abdomen* : perforación víscera hueca, obstrucción intestinal.
ECO Abdominal : patología vesicular, renal y pelviana.
TAC Abdominal : diverticulitis, pancreatitis, isquemia mesentérica.

Cuando la TAC (tomografía axial computada), se encuentra disponible, puede ser utilizada como primera opción en casos en que la sintomatología es inespecífica y se sospecha una patología grave.

Dolor abdominal crónico

Es un desafío para el clínico y la investigación de su origen puede significar un costo importante. En ocasiones el estudio, a veces exhaustivo, no revela una causa de carácter orgánico y se define esta condición como dolor funcional.

Cuando el estímulo que origina el dolor persiste en el tiempo, éste no es solamente el resultado del estímulo nociceptivo, sino que puede ser la consecuencia de importantes cambios, ya sea a nivel de estructuras nerviosas del órgano comprometido, de las vías aferentes y de los centros de procesamiento de estos estímulos. Un ejemplo es el dolor de la pancreatitis crónica, el cual puede persistir incluso después de la pancreatometomía, a través de cambios a diferentes niveles del sistema nervioso y de la respuesta inmune. Considerando este concepto, la frontera entre dolor abdominal orgánico y funcional tiende a ser menos precisa.

Otra condición que sugiere la existencia de hipersensibilización de estructuras que conducen aferencias dolorosas al SNC, es el síndrome de intestino post-uso de narcóticos, en el cual se produce una escalada en la dosis de opioides, cuyo retiro va seguido de un aumento progresivo del dolor.

El dolor abdominal crónico puede también tener su origen en la pared abdominal en diferentes localizaciones y en la sínfisis púbica, teniendo en común la característica de acentuarse con la contracción muscular en los diferentes sitios de localización.

En determinados casos la anamnesis cuidadosa puede ser orientadora para el diagnóstico del dolor: la asociación con períodos menstruales, sugiere una endometriosis, su relación con la ingesta de barbitúricos debe hacer pensar en porfiria, el dolor postprandial debe hacer investigar una isquemia mesentérica o una pancreatitis crónica.

Las principales causas se resumen de acuerdo a su origen en el siguiente cuadro:

<p>Digestivo</p> <ul style="list-style-type: none"> Colelitiasis Úlcera péptica Pancreatitis crónica Cáncer de páncreas Sub-oclusión intestinal Pseudo-obstrucción intestinal Invaginación intestinal Enfermedad de Crohn Isquemia mesentérica 	<p>Neurológico</p> <ul style="list-style-type: none"> Radiculopatías (diabetes) Compresión nerviosa o radicular
<p>Metabólico/genético</p> <ul style="list-style-type: none"> Porfiria aguda intermitente Anemia de células falciformes Cetoacidosis diabética Enfermedad de Addison Intoxicación plúmbica 	<p>Ginecológico</p> <ul style="list-style-type: none"> Endometriosis Ovulación <p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> Dolor de la pared abdominal

Dolor crónico funcional

El dolor abdominal es un componente sintomático en varias de las categorías establecidas en los criterios de Roma III:

- **Dispepsia funcional:** donde existe un sub-grupo denominado “síndrome de dolor epigástrico”, caracterizado por dolor o ardor epigástrico intermitente, sin otra localización.
- **Síndrome de intestino irritable:** el dolor es un elemento cardinal en la definición de este síndrome.
- **Dolor abdominal funcional:** es nueva categoría y que es un cuadro más bien relacionado a una amplificación a nivel del SNC de aferencias regulatorias normales.
- **Trastornos funcionales de la vesícula y esfínter de Oddi.**

El manejo de estos pacientes no siempre es simple, dependiendo de las condiciones clínicas es necesario excluir una enfermedad orgánica. Desde el punto de vista farmacológico, es importante enfatizar que la mayoría de los estudios han demostrado que los antiespasmódicos y las benzodiazepinas no son de utilidad. Se ha utilizado con efecto favorable antidepresivos, ya sea tricíclicos o los de recaptación de la serotonina.

Referencias

- 1.- Flasar M, Goldberg E. Acute abdominal pain. *Med Clin N Am* 2006; 90: 481-503.
- 2.- Laurell H, Hansson L, Gunnarsson U. Diagnostic pitfalls and accuracy of diagnosis in acute abdominal pain. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1126-31.
- 3.- Abbas S, Smithers T, Truter E. What clinical and laboratory parameters determine significant intra abdominal pathology for patients assessed in hospital with acute abdominal pain?. *W J Emerg Surg* 2007; 2: 26.
- 4.- Fregni F, Pascual-Leone A, Freedman S. Pain in chronic pancreatitis: a salutogenic mechanism or a maladaptive brain response? *Pancreatology* 2007; 7: 411-22.
- 5.- Grunkemeier D, Cassara J, Dalton C, Drossman D. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1126-32.
- 6.- Srinivasan R, Greenbaum D. Chronic abdominal wall pain: A frequently overlooked problem. practical approach to diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 824-30.
- 7.- Camilleri M. Management of patients with chronic abdominal pain in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 499-506.

DIARREA AGUDA

DR. RAÚL ACUÑA MEZA

Definición

En la práctica clínica se define como una disminución de la consistencia de las deposiciones, que con frecuencia son líquidas, acompañadas de un aumento de la frecuencia, más de tres veces al día, de comienzo brusco y con una duración menor de catorce días. En general no existen grandes dificultades para identificar estos cuadros. Sin embargo, puede confundirse con incontinencia fecal (evacuación involuntaria de deposiciones a raíz de patología del piso pelviano o neurológicas), pseudodiarrea por impacto fecal, donde escurre escaso contenido mucoso y que se diagnostica a través de un tacto rectal (ej: enfermedad de Parkinson, o enfermos postrados) y la hiperdefecación, aumento de la frecuencia de las deposiciones, que son de consistencia normal como en el hipertiroidismo.

Patogenia

Las causas pueden ser agrupadas bajo cuatro grandes grupos:

- Virales
- Bacterianas
- Parasitarias
- No infecciosas

La diarrea puede ser interpretada como un aumento de la cantidad de agua y electrolitos llevando a la producción de deposiciones no formadas. La pérdida del balance entre la absorción y la secreción en la pared intestinal es la que lleva a un aumento de la cantidad de agua en las deposiciones.

A menudo, algunos microorganismos no invasivos, que son especialmente activos a nivel intestinal, causan diarrea acuosa sin fiebre o con fiebre de escasa cuantía. Estos organismos producen diarrea a través de una variedad de interacciones con la mucosa intestinal. Un buen ejemplo son *E. coli* enterotoxigénica y *Vibrio cholerae* que se ubican en el lumen intestinal y causan diarrea sin invasión del epitelio intestinal, a través de la producción de enterotoxinas que inducen secreción de fluidos. Algunos organismos dañan la superficie de absorción de las microvellosidades lo que puede llevar a una deficiencia de las disacaridasas, como ocurre con *G. lamblia*. Otros son invasivos

y penetran el epitelio intestinal produciendo una reacción inflamatoria: *Shigella*, *Campylobacter* y *Salmonella*. Desde el punto de vista clínico, estos cuadros son febriles y con mayor compromiso del estado general.

Dentro de las causas no infecciosas podemos señalar aquellas en que la toxina o sustancias vasoactivas están presentes en los alimentos antes de su consumo. Ejemplo de esto son las denominadas intoxicaciones alimentarias en que las toxinas preformadas de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, contaminan salsas, mayonesas o arroz cocido. El período de incubación de estos cuadros es corto (horas) y generalmente son masivos y sin fiebre. El escombrotismo se produce por una falla de la cadena de frío en el manejo de peces del género escombroides (atún y palometa). Al comenzar la degradación de la carne, se sintetiza una sustancia histamino-símil que confiere al pescado un sabor metálico. Al ingerirlo se produce una masiva absorción intestinal de esta sustancia dando rubicundez, compromiso respiratorio, vómitos y diarrea con un período de incubación de minutos, comprometiendo a todos los individuos expuestos al riesgo. Lo mismo sucede con los mariscos bivalvos extraídos de áreas contaminadas con marea roja. Este fenómeno, debido a cambios del clima, hace que microorganismos del fitoplancton que sirve de alimentos a dichos moluscos, los contaminan con una neurotoxina y/o enterotoxina termoestable, que no se inactiva con la cocción. Otras diarreas no infecciosas se producen por efecto laxante de sorbitol, lactulosa, hidróxido de magnesio, presentes en algunos alimentos.

Principales patógenos y otros causantes de diarrea aguda

Bacterias	Virus	Parásitos	Agentes no infecciosos (Intox. alimentarias)
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica <i>Shigella</i> <i>C. jejuni</i> <i>Salmonella</i> sp. <i>Aeromonas</i> <i>Plesiomonas shigelloides</i> <i>Vibrio parahemolyticus</i> Otras <i>E. coli</i> <i>Clostridium difficile</i>	Rotavirus Norovirus (Antes agente Norwalk) Adenovirus Sapovirus (Antes calicivirus clásico)	<i>Giardia lamblia</i> <i>E. histolytica</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Isoospora belli</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i>	Enterotoxinas: - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Bacillus cereus</i> - <i>Clostridium perfringens</i> - Marea roja Escombrotismo

Epidemiología

Los mecanismos de infección incluyen el consumo de alimentos y otras situaciones aquí detalladas:

Agua	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Norovirus</i> , <i>Giardia lamblia</i> y <i>Cryptosporidium</i> sp.
Alimentos	
Pollo	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Shigella</i>
Vacuno (hamburguesas insuficientemente cocidas)	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica.
Pescados y mariscos bivalvos crudos (incluyendo sushi)	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Vibrio vulnificus</i> , <i>Salmonella</i> sp.
Quesos	<i>Listeria</i> sp.
Huevos	<i>Salmonella</i> sp.
Alimentos con crema y mayonesa	<i>Staphylococcus</i> y <i>Clostridium</i> ; <i>Salmonella</i> .
Tartas	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i> .
Persona a persona (incluyendo contacto sexual)	
Casas de reposo	<i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i> , virus, <i>Clostridium difficile</i>
Hospitales, uso de antibióticos o quimioterapia	<i>Clostridium difficile</i> .
Piscinas	<i>Giardia</i> y <i>Cryptosporidium</i> .
Diarrea del viajero	Varios tipos de <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> .

Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista clínico, es importante investigar sobre viajes recientes, consumo de antibióticos dentro de las últimas 4 a 8 semanas, cuadros similares en otros miembros de la familia o en el entorno laboral, antecedentes sobre ingesta de alimentos de riesgo, sed, cuantía de la diuresis, dolor abdominal, fiebre, cuantía de las evacuaciones intestinales y la presencia de sangre, etc.

Dentro del examen físico, determinación de signos vitales, presión arterial, búsqueda de ortostatismo, pulso, temperatura, peso y comparación con el peso habitual, además del examen físico habitual.

En los casos de mayor riesgo, que se detallarán más adelante, son útiles la ejecución de un hemograma, PCR (proteína C reactiva), función renal, electrolitos plasmáticos, leucocitos fecales, y dependiendo de la situación clínica, estudio de agentes patógenos en las deposiciones (rotavirus, enterotoxina A-B de *C. difficile*, coprocultivos que incluyan las especies consideradas sospechosas y parasitológico de deposiciones) y eventualmente sigmoidoscopia.

Laboratorio, significación y comentarios

Prueba de laboratorio	Significación y comentarios
Determinación de leucocitos fecales	Útil para el diagnóstico de diarrea inflamatoria por agentes enteroinvasores y la necesidad de efectuar cultivo de heces. Si es negativa los cultivos pueden ser innecesarios.
Coprocultivo	Indicado en disentería, paciente con aspecto tóxico, diarrea persistente, diarrea del viajero, inmunosuprimidos y con leucocitos fecales positivos. Advertir al laboratorio sobre cultivos especiales, ya que el coprocultivo corriente sólo incluye <i>Salmonella</i> y <i>Shigella</i> . Resultados generalmente tardíos en relación con las necesidades clínicas.
Parasitológico de deposiciones Determinación de toxina A/B de <i>C. difficile</i>	Efectuado en la forma clásica, seriada. Indicado en diarrea nosocomial y en aquellos pacientes en riesgo por uso previo de antimicrobianos. Rotavirus.
Determinación de antígenos en deposición Sigmoidoscopia	Puede ser considerada cuando las pruebas ya descritas son negativas y especialmente en pacientes con diarrea sanguinolenta.

Casos especiales

Requieren una mayor investigación enfermos portadores de VIH/SIDA, inmunosuprimidos (trasplantados, enfermos oncológicos, en tratamiento esteroideal, diabéticos), trabajadores sexuales, homosexuales, adultos mayores con multipatología, brotes institucionales (casas de reposo, hospitales, etc). También se debe investigar exhaustivamente aquellos casos que requieran de hospitalización determinada por deshidratación, marcado compromiso del estado general, vómitos que impidan rehidratación oral, fiebre alta y sangre en deposiciones. Cabe recordar que la gran mayoría de estos cuadros son de manejo ambulatorio y no requieren sino de tratamiento sintomático, ya que el pronóstico en general es bueno y los cuadros son autolimitados.

Tratamiento

En los casos leves, se sugiere tratamiento sintomático ambulatorio basado en:

- Reposo domiciliario.
- Rehidratación oral sobre la base de soluciones especialmente formuladas (OMS).

- Régimen sin lactosa (leche y derivados), cafeína (café, té y bebidas cola) ni alcohol.
- Uso prudente de antiespasmódicos en caso de dolor abdominal y antipiréticos en caso de fiebre.
- Agentes antidiarreicos: absorbentes (hidróxido de aluminio), no altera el curso de la enfermedad ni disminuye la pérdida de líquidos, pero pueden dar al paciente cierto control sobre la defecación. Si se utilizan, se deberá tomar la precaución de administrar otros medicamentos al menos media hora antes o dos horas después de los absorbentes.
- Agentes antiseoretos: subsalicilato de bismuto (Peptobismol, no disponible en Chile); racecadotril, inhibidor de encefalinasas que disminuye la secreción intestinal. Actualmente faltan evidencias sobre la real utilidad de este fármaco.
- Difenoxilato con atropina (Lomotil, no disponible en Chile).
- Loperamida, aumenta la absorción de agua y electrolitos, y disminuye la motilidad y secreción. Está contraindicada en diarreas por gérmenes enteroinvasores, sin embargo, su uso prudente proporciona alivio sintomático y permite enfrentar situaciones especiales (viajes impostergables, etc.).
- Probióticos: *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus* GG han demostrado cierta utilidad sintomática. En el caso de *S. boulardii* produce una proteasa que degrada la toxina A de *C. difficile* y estimula anticuerpos intestinales secretorios IgA. Además, interfiere con la adherencia de *E. histolytica*, reduce los niveles de c-AMP inducidos por *V. cholerae* y tiene un efecto trófico sobre la mucosa intestinal.
En los casos más serios que requieren hospitalización se utilizará:
- Hidratación parenteral con soluciones salinas isotónicas.
- Uso eventual de antieméticos: ondansetrón o similares, domperidona, tetilperazina, pudiendo este último producir un síndrome extrapiramidal reversible con benzodiazepinas.

Uso de agentes antimicrobianos

Dado que la mayor parte de los pacientes presenta episodios breves y autolimitados, las indicaciones de tratamiento empírico con antimicrobianos son escasas: sospecha de infección bacteriana invasiva, casos graves de diarrea del viajero y huésped inmunosuprimido. En adultos, en estas circunstancias pueden ofrecer una muy buena

cobertura empírica pues son efectivas contra una gran variedad de patógenos bacterianos: *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Aeromonas*.

Indicaciones para terapia antimicrobiana

Infecciones bacterianas tales como infecciones persistentes de *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter* (también en pacientes inmunocomprometidos y en pacientes con VIH/SIDA) especialmente en:

- Ancianos
- Pacientes inmunocomprometidos
- Pacientes con sepsis
- Pacientes con prótesis artificiales (vasculares u otras)
- Pacientes con infecciones parasitarias

Terapia antimicrobiana oral, adultos, dosis

Causa	Terapia
Shigellosis <i>S. paratyphi</i> y otras <i>Salmonellosis</i>	Ciprofloxacino 500 mg c/12 h x 3 días. Ciprofloxacino 500 mg c/12 h x 10 día (1 ^{era} elección). Amoxicilina 750 mg 4 veces al día x 14 días (Alternativa 1). Cotrimoxazol 960 mg, 2 veces al día x 14 días (Alternativa 2).
<i>Campylobacter</i> (síntomas serios y persistentes y asociado a síndrome de Guillien Barré) <i>Yersinia</i>	Eritromicina 250 mg 4 veces al día x 5 días. Claritromicina 250 mg 4 veces al día x 5 días.
Disentería amebiana	Doxiciclina 200 mg el primer día, después 100 mg 1 vez al día x 4 días. Cotrimoxazol 960 mg, 2 veces al día x 5 días (Alternativa 1). Ciprofloxacino 500 mg c/12 h x 5 días (Alternativa 2).
<i>Vibrio cholerae</i>	Tinidazol 2 g 1 vez al día x 3 días. Metronidazol 750 mg 3 veces al día x 10 días. Ciprofloxacino 1 g por una vez. Vibramicina 300 mg por una vez.
<i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidiosis</i> (en inmunocomprometidos) <i>Cyclospora</i> <i>Isospora belli</i> <i>Escherichia coli</i> (diarrea del viajero)	Tinidazol 2 g por 1 vez o Metronidazol (ver capítulo). No existe fármaco específico, ver capítulo. Cotrimoxazol 960 mg, 3 veces al día x 7-10 días. Cotrimoxazol 960 mg, 3 veces al día x 10-14 días. Rifaximina 200 mg, 2 veces al día por 3 días.

Situaciones especiales

Diarrea del viajero. Usualmente autolimitada, de varios días de duración. Etiología más frecuente es *E. coli* enterotoxigénica o enteroagregativa. Otros patógenos menos comunes: *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, virus y parásitos. En casos leves y moderados, loperamida 4 mg iniciales y 2 mg después de cada deposición hasta 16 mg al día, suele aliviar los síntomas en menos de 24 h. Si la diarrea es grave o se asocia a fiebre o sangre en deposiciones, se trata con ciprofloxacino (500 mg dos veces al día), o levofloxacino (500 mg una vez al día), o norfloxacino (400 mg dos veces al día) por 3 días. Azitromicina (1 g dosis única o tres dosis diarias de 500 mg) es la alternativa para *Campylobacter* resistente a quinolonas (Tailandia).

Diarrea en el paciente con Sida. Puede deberse a: parásitos (cryptosporidiosis y microsporidiosis), bacterias (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*), absorción inadecuada (intolerancia a la lactosa), medicamentos (nelfinavir, ritonavir, lopinavir, ddl, foscarnet e interferón alfa) y estrés emocional.

En pacientes con CD4 bajos (< 100 células/ml), las diarreas parasitarias son un problema importante por lo que el control de la enfermedad de base es esencial.

Diarrea asociada a antibióticos. Ver capítulo correspondiente.

Prevención

Las medidas higiénicas son muy importantes en todos los casos. En la diarrea del viajero, deben evitarse el consumo de productos del mar crudos (mariscos bivalvos), vegetales crudos, huevos crudos o derivados, frutas que no hayan sido peladas por los propios viajeros, lácteos no pasteurizados, comida cocinada que no sea servida a altas temperaturas y agua no embotellada incluyendo hielo.

Algunos pacientes inmunocomprometidos pueden beneficiarse de la profilaxis con una dosis diaria de ciprofloxacino 500 mg o dos dosis al día de 200 mg de rifaximina. También se ha utilizado subsalicilato de bismuto (Peptobismol, 2 tabletas, 4 veces al día).

Para prevenir la diarrea por Rotavirus se dispone de vacunas (Rotarix® o Rotateq®).

Referencias

- 1.- World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines Acute diarrhea in adults. www.worldgastroenterology.org/acute-diarrhea-in-adults.html (Conexión 1-4-2008).
- 2.- Prado Cohrs D. Diarrea aguda. En Ponce García J. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología. Doyma 2006, págs. 189-96.
- 3.- O' Ryan M. Vacunas anti-rotavirus: al fin una realidad. *Rev Chil Infectol* 2005; 22: 345-54.
- 4.- Surawicz M C. Infectious Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. Philadelphia, Saunders 2001; 30: 599-854.

DIARREA CRÓNICA

DR. RAÚL ARAYA JOFRÉ

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

Enfoque inicial

Objetivos

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

a) *Diarrea:*

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

b) *Temporalidad:*

Será crónica si se prolonga por 30 días o más.

c) *Localización anatómica:*

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

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

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

- e) *Datos que sugieren origen funcional:*
Dolor abdominal diurno, alternancia de diarrea-constipación, buen estado general (ver capítulo).
- f) *Ambiente epidemiológico y nivel socioeconómico (NSE):*
Viajes a áreas de riesgo o endémicas, tipo de alimento ingerido
NSE Alto: síndrome intestino irritable, diarrea post cirugía, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome de malabsorción (SMA), tumoral, infecciones crónicas.
NSE bajo: infecciones crónicas e intestino irritable.
- g) *Alimentario:*
Relacionado con ingesta de lácteos, sorbitol, fructosa. Alergias alimentarias y eosinofilia gastrointestinal.
- h) *Uso de fármacos, drogas, tóxicos:*
Colchicina, antibióticos, antiácidos con Mg, misoprostol, colinérgicos, digital, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ECA, hipolipemiantes, colestiramina, quimioterápicos, diuréticos, metformina, alcohol.
- i) *Antecedentes de:*
Gastrectomía, resección intestinal, vagotomía, colecistectomía, resección pancreática, radioterapia.
Familiars con neoplasia, EII, enfermedad celíaca, hepatopatías.
Ser portador de alguna enfermedad sistémica como Zollinger-Ellison, enfermedad pulmonar crónica (fibrosis quística), hipertiroidismo, diabetes, collagenopatías, vasculopatías, esclerodermia, inmunodeficiencias.
- j) *Promiscuidad:*
Hetero, bi u homosexualidad, sospecha de SIDA.
- k) *Edad:*
Adulto mayor: colitis microscópica, isquemia, neoplasia.
Adulto joven: intestino irritable, EII.

Examen físico

Examen físico completo con énfasis en lo siguiente:

1. *Piel y mucosas:*
Anemia, eritema (glucagonomas, mastocitosis), pigmentaciones (enf. celíaca, Whipple, Addison). Hiperqueratosis (déficit vit. A), dermatitis herpetiforme (enf. celíaca). Crisis de rubor facial (carci-

noide, vipoma, feocromocitoma). Eritema nodoso, pioderma gangrenoso (EII). Glositis, aftas orales, queilitis (SMA).

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

Laboratorio

Objetivo

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

General básico

Deposiciones:

Leucocitos fecales: su positividad indica inflamación colónica, la que puede ser infecciosa o no infecciosa.

Parasitológico: positividad orienta a causa y tratamiento específico (quistes, huevos, trofozoitos).

Ziehl Neelsen: *Isospora*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, sospechar inmunodepresión.

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

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

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

Evaluar necesidad de GAP osmolar (osmolaridad y electrolitos fecales). Lamentablemente poco disponibles.

Tinciones especiales: microsporidios (inmunocompromiso).

Determinación de laxantes.

Hemograma y proteína C reactiva (PCR): anemia, leucocitosis, hipereosinofilia.

Protrombina, TTPK: alteración de coagulación en SMA.

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

Serológicos: anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa, ANCA (Antineutrophil cytoplasmic antibody), anti nucleares, anti VIH, marcadores tumorales.

Orina: determinación de laxantes.

Categorización

Objetivo

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

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

La diarrea crónica será:

Acuosa: Cuando nos encontremos con una:

a) *Diarrea osmótica:*

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

b) *Diarrea secretora:*

Persiste con ayuno, volumen > 1 lt, sin productos patológicos, hipokalemia, alcalosis metabólica por pérdida de K⁺ y bicarbonato. pH > 6 (por pérdida de bicarbonato fecal), brecha osmótica < 50.

Grasa: Cuando la clínica y el laboratorio orientan a:

a) *Síndromes malabsortivos*

Deposiciones amarillentas, oleosas, olor rancio y flotan.

Grasa fecal positiva, laboratorio carencial, compromiso del estado general.

b) *Maldigestión:*

Insuficiencia pancreática o biliar.

Inflamatoria:

a) Enfermedad inflamatoria intestinal.

b) Enfermedad infecciosa.

c) Colitis isquémica.

d) Colitis actínica.

e) Neoplasia.

Alteraciones de motilidad:

Son diagnóstico de exclusión, se asocian a enfermedades sistémicas (diabetes, hipo e hipertiroidismo), esclerodermia, postcirugía, sobrecrecimiento bacteriano.

Otros estudios

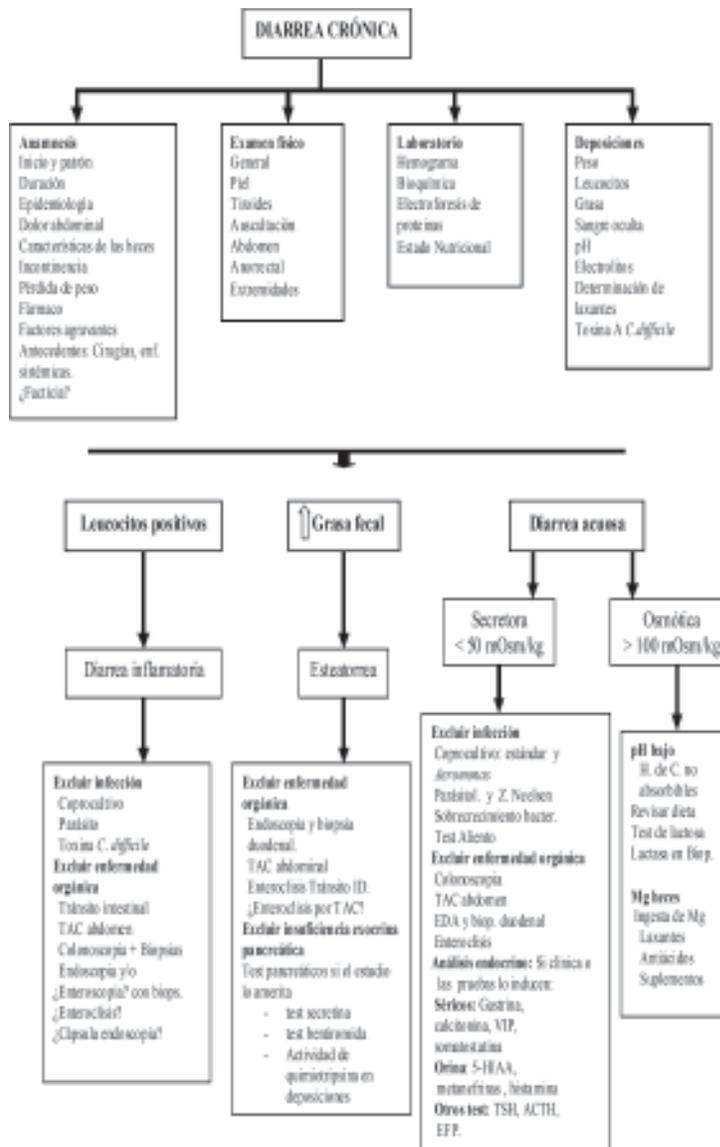
Se incorporan al estudio según categorización (ver algoritmo).

Imágenes

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

Enema baritada: fistulas.

Tomografía axial computada (TAC), enteroclis por TAC, resonancia nuclear magnética, arteriografía. Realizables en razón de la sospecha clínica y costo beneficio.



Endoscópicos

Colonoscopia

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

Endoscopia alta

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

Enteroscopia

Estudio y biopsias en intestino delgado (ID).

Cápsula endoscópica

Sólo revisión y topografía sin biopsias en ID.

Laboratorio más específico: (ver algoritmo)

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

Tratamiento

Podemos plantear tratamiento.

1. ***Específico:*** según hallazgo de causa
Cirugía en tumores de colon, ID o páncreas.
Antibióticos en la enfermedad de Whipple.
Dieta sin gluten
5-ASA (salicilatos) y esteroides en EII.
Terapias con anticuerpos monoclonales (EII).
Antiparasitarios.

2. ***Sintomático:***

Indicado en: a) Cuando no hemos logrado llegar a una etiología a pesar de las exploraciones realizadas.
b) Cuando no existe tratamiento específico de la causa.
c) Pobre respuesta a pesar de tratamiento específico.

Objetivo: a) Aumentar consistencia de deposiciones.
b) Disminuir frecuencia de deposiciones.
c) Aliviar síntomas asociados.

Tabla. Causas de diarrea crónica

<p>Diarrea osmótica: laxantes osmóticos. Malabsorción de hidratos de carbono.</p> <p>Diarrea secretora: toxinas bacterianas, malabsorción de ácidos biliares, EII, colitis microscópicas, vasculitis, fármacos y tóxicos. Alteraciones de la motilidad: postvagotomía, postsimpatectomía, neuropatía diabética autonómica, SII (causa más frecuente).</p> <p>Diarrea endocrina: hipertiroidismo, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, gastrinoma, vipoma, somatostatinoma, síndrome carcinoide, cáncer medular de tiroides, mastocitosis.</p> <p>Tumores: cáncer de colon, linfoma.</p> <p>Diarrea inflamatoria: EII, divertículos.</p> <p>Infecciones: colitis pseudomembranosa, infecciones bacterianas invasivas (tuberculosis, yersiniosis, etc), infecciones víricas ulcerativas (citomegalovirus, <i>Herpes simplex</i>, etc) e infecciones parasitarias invasivas (amebiasis).</p> <p>Colitis isquémicas, colitis por irradiación.</p> <p>Tumores: cáncer de colon, linfoma.</p> <p>Esteatorrea</p> <p>Malabsorción: enfermedades mucosas (enfermedad celíaca, enf. de Whipple), intestino corto, sobrecrecimiento bacteriano, isquemia mesentérica.</p> <p>Maladigestión: insuficiencia pancreática exocrina, concentración luminal inadecuada de ácidos biliares.</p>
--

Opciones terapéuticas:

1. Sustancias absorbentes: salvado de trigo, mucílago, plántago, metilcelulosa, coloides hidrófilos que solidifican las heces.
2. Derivados opiáceos: loperamida, codeína, difenoxilato.
Ej: loperamida 2 mg c/4-8 hrs oral (no sobrepasar 16 mg/día).
3. Análogos de somatostatina: octeotride 50 umg c/12 h subcutáneo y aumentar hasta control de síntomas. Existe octeotride de liberación lenta. En carcinoide, vipoma, glucagonoma, gastrinomas, enteropatía por SIDA, intestino corto.
4. Colestiramina: 4-12 g/día/oral
Síndrome postvagotomía, postcolecistectomía, resección íleon terminal.
5. Clonidina: 0,1-0,6 mg/12 h/oral en diarrea del diabético.
6. Inhibidores bomba de protones en diarrea del Zollinger Ellison.
7. Indometacina: 25 mg c/12 h/oral: inhibidor de prostaglandinas.
Diarrea por carcinoma medular tiroideo y adenomas vellosos.
8. Antagonista H1-H2: mastocitosis sistémica: ranitidina 600 mg/día
9. Enzimas pancreáticos de reemplazo (10.000-25.000 U/oral).
10. Racecadotril: inhibidor selectivo, reversible, de la encefalinasa, reduce la hipersecreción intestinal de agua y electrolitos, sin afectar la secreción basal (mayor experiencia en diarrea aguda). A evaluar en patrón de diarrea crónica acuosa.
11. Prebióticos y probióticos: mayor experiencia en diarrea aguda. La

evidencia apunta hacia el manejo de la diarrea crónica de origen infeccioso, EII, diarrea asociada a antibiótico e intestino irritable.

En suma:

Pautas claves:

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

Referencias

- 1.- Thomas P, Forbes A, Green J. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2ª ed. Gut 2003; 52: v1-15.
- 2.- Lawrence R. Chronic diarrhea. Gastroenterology 2004; 127: 287-93.
- 3.- Gil Borrás R, Vidal J, Talavera Encinas M, Bixquert Jiménez M. Diarrea crónica de causa infrecuente. Gastroenterol Hepatol 2005; 28: 110-3.
- 4.- AGA Medical position statement: Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999; 116: 1461-3.
- 5.- del Val A. Diarrea Crónica. En Gastroenterología y Hepatología. 3ª edición. Berenguer J. ed. Harcourt SA., España 2002; págs. 242-6.
- 6.- von Graevenitz A. The role of *Aeromonas* in diarrhea: a review. Infection 2007; 35: 59-64.
- 7.- Shelton J, Santa Ana C, Thompson D, Emmett M, Fordtran J. Factitious diarrhea induced by stimulant laxatives: accuracy of diagnosis by a clinical reference laboratory using thin layer chromatography. Clin Chem 2007; 53: 85-90.
- 8.- Allen S, Okoko B, Martínez E, Gregorio G, Dans L. Probiotics for treating infectious diarrhoea (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2004; (2): CD003048.
- 9.- Olveira G. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética Servicio de Endocrinología y Nutrición Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga, Octubre. 2007. www.afhmalaga.com/Antiguo/descargas/imagenes/ciclos/ciclovi/071009/probioticos_gabriel_olveira.pdf (Conexión 1-4-2008).

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

DR. LING VARGAS TANK

Se denomina hemorragia digestiva alta (HDA) al escape de sangre al lumen del tubo digestivo en el segmento comprendido entre el esófago y el duodeno. Es una causa frecuente de consulta en Servicios de Urgencia. Es más frecuente en hombres que en mujeres y su incidencia incrementa con la edad.

Las formas de presentación varían entre un sangrado sin traducción hemodinámica y una hemorragia violenta que puede llevar a shock y a compromiso de conciencia.

Atendiendo a diferencias fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas la HDA se puede subdividir en varicosa y no varicosa.

Enfrentamiento al paciente con HDA

La HDA puede expresarse como hematemesis y/o melena, y/o hematoquezia. Sólo la hematemesis permite asegurar que una hemorragia digestiva (HD) es alta. La aspiración de material hemático por una sonda nasogástrica tiene un valor similar.

La conducta del clínico que recibe a un paciente con una HD en evolución se debería iniciar por una rápida evaluación hemodinámica. Una HD importante suele traducirse en la aparición de palidez, lipotimia, cefalea y compromiso de conciencia como síntomas; y taquicardia, hipotensión y shock, como signos. La presencia de estos elementos clínicos debe considerarse como una alerta que induzca a asegurar la estabilización hemodinámica y la permeabilidad de la vía aérea. El volumen circulante debe ser repuesto por vías venosas gruesas, e idealmente periféricas. La posición en decúbito lateral izquierdo evita la aspiración de contenido gástrico.

El enfrentamiento inicial implica evaluar el pronóstico en el corto y en el mediano plazo. Una HDA es más ominosa en individuos de más de 60 años, en aquellos con enfermedades concomitantes y en quienes presentan más de 100 pulsaciones por minuto o presión sistólica de menos de 100 mm de Hg. También se considera que la hematemesis y la hematoquezia en el box de admisión son elementos de mal pronóstico.

Se ha debatido por años si la endoscopia debiera ser practicada apenas conseguida la estabilización hemodinámica o si ésta pudiera

diferirse por hasta 12 ó 24 horas. El procedimiento permite identificar el sitio de la hemorragia, establecer pronóstico y aplicar técnicas que permitan detener mecánicamente el sangrado. Existe alguna evidencia de que el uso de 250 mg de eritromicina iv podría acelerar la evacuación de coágulos del estómago y facilitar su exploración.

El hematocrito se debe mantener por sobre 20% en los jóvenes y sobre 30% en los mayores.

Etiología de la HDA

La úlcera gastro-duodenal (UGD) es la causa más frecuente, representando el 50% de las HDA; en segundo lugar el sangrado por vórices esófago gástricas (VEG) que fluctúa, en series internacionales, entre 8 y 14%, y que alcanzaría el 18% en algunas comunas de Santiago. El síndrome de Mallory Weiss (SMW) se diagnostica en poco más del 5% de las HDA. La esofagitis, los tumores, la lesión de Dieulafoy y los sangrados por úlcera del saco herniario (de Cameron), tienen una frecuencia aún más baja. La ectasia vascular del antro gástrico o en “watermelon”, la gastropatía hipertensiva antral, la hemobilia, el hemosuccus pancreático y las fistulas arteriovenosas son causas excepcionales. El diagnóstico puede no aclararse en hasta el 5% de los pacientes.

HDA de etiología no varicosa

El sangrado por UGD está vinculado a la presencia del *H. pylori*, al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y al stress. La hemorragia se produce por la erosión de los márgenes del nicho ulceroso o por la ruptura de la pared de un vaso subyacente. Las úlceras subcardiales y de cara posterior de bulbo, tienden a sangrar en forma más profusa por su proximidad a los vasos del tronco celíaco.

Las características del fondo del nicho ulceroso guardan relación con el pronóstico. Es así como la persistencia de la hemorragia alcanza 55, 43 y 22% según se haya observado en el nicho un sangrado activo, un vaso amputado o un coágulo fijo. Las mortalidades en estos tres grupos fluctúan, a su vez, entre 7 y 11%, sin diferencias significativas. En los casos en que el fondo de la UGD es limpio, la posibilidad de recidiva hemorrágica es menor de 5% y la mortalidad alcanza el 3%. Finalmente, cuando el fondo de la úlcera está impregnado de material hemático antiguo, la expectativa de recidiva del sangrado es de menos

de 10%, con una mortalidad de 3% (la hemorragia no tiene que ser necesariamente la causa de la muerte).

El SMW, que se asocia a náuseas y vómitos, se produce por un desgarro de la mucosa, y con frecuencia de la submucosa del esófago distal. La solución de continuidad de la mucosa es lineal o elíptica. En la gran mayoría de los pacientes los desgarros cicatrizan antes de 48 h. Este cuadro es más frecuente en alcohólicos y más grave cuando existe hipertensión portal. La hemorragia puede ser masiva en 5% de los casos. La magnitud de la hemorragia es mayor cuando el desgarro alcanza los plexos submucosos.

La HD por lesión de Dieulafoy se produce por la erosión de un vaso submucoso aberrante. La malformación se ubica con frecuencia a nivel subcardial y raramente se le identifica si no se tiene la oportunidad de ver el sangrado activo. La causa no es clara. Clínicamente esta forma de HDA se presenta como sangrado masivo e intermitente.

Hemorragia digestiva por VEG

Las VEG son una de las expresiones de la hipertensión del sistema portal (HP). En Chile, la HP se produce habitualmente por daño crónico del hígado, siendo el hábito alcohólico, las hepatitis virales y la enfermedad autoinmune las etiologías más frecuentes.

La HDA por VEG puede tener muy poca traducción hemodinámica o presentarse como una hemorragia violenta con rápido compromiso de estado general y muerte. Los pacientes que sangran severamente suelen modificar dramáticamente su condición clínica al desarrollar compromiso de conciencia, ictericia, ascitis, falla renal y sepsis. La posibilidad de sangrar aumenta en los individuos con mayor compromiso de la función hepática y en aquellos con várices de más de 5 mm de diámetro. La persistencia y la masividad de la hemorragia hacen más ominoso el pronóstico.

Hace más de 30 años, cuando el tratamiento de la hemorragia por VEG se limitaba a la reposición de volumen y al uso de balones, vasopresina y cirugía derivativa, moría en 4 a 6 semanas la mitad de aquellos que sangraban. Los tratamientos desarrollados en las últimas 3 décadas han modificado ese destino.

La gran mayoría de estos pacientes consulta en los servicios de urgencia y se les reconoce por elementos clínicos y por parámetros básicos de laboratorio como el recuento de plaquetas y las pruebas hepáticas.

La endoscopia debe ser realizada una vez que se ha conseguido la estabilidad hemodinámica del paciente. Es importante descartar UGD, SMW, ectasia gástrica vascular antral, esofagitis y gastritis, todas condiciones más frecuentes en alcohólicos que en la población general. El endoscopista debe definir si el sangrado se ha producido por várices esofágicas o por gástricas (15%), e idealmente identificar el punto de ruptura de la várice. Esto, que permite mejorar el rendimiento del tratamiento, se podría conseguir en hasta el 60% de los casos, según comunicaciones nacionales.

Tratamiento de la HDA

En aquellos individuos que no presentan elementos clínicos de gravedad y en los que la endoscopia no evidencia VEG ni lesiones no varicosas riesgosas se puede hacer tratamiento ambulatorio. Por otro lado, en aquellos que sangran activamente, o que tienen elementos endoscópicos de riesgo, un procedimiento terapéutico inmediato puede ser salvador. Los demás deben ser hospitalizados de acuerdo a criterios clínicos y el recurso endoscópico diferido por un período razonable.

El tratamiento de un paciente con HDA masiva puede ser más eficiente si se trabaja con un anesestesiólogo que apoye la sedación. En algunos casos puede ser ventajoso tener al paciente intubado.

Es indispensable estabilizar la coagulación y retirar medicamentos como los AINEs.

Todos los pacientes deben quedar bajo altas dosis de inhibidores de la bomba de protones con el objeto de estabilizar los coágulos naturales o la hemostasia obtenida con apoyo del tratamiento endoscópico.

Los pacientes cirróticos y aquellos que pudieran haber aspirado deben recibir antibióticos de amplio espectro.

Tratamiento endoscópico en la HDA no varicosa

El tratamiento habitual es la inyección de solución de adrenalina asociada a esclerosante o a la aplicación de calor local. La adrenalina se inyecta en solución 1:10.000 o a 20.000 diluida en solución fisiológica con el objeto de hacer pápulas que compriman el vaso sangrante. Los esclerosantes más usados son monoetanolamina (1%) y polidocanol al 1%. El alcohol al 100% ya no debería ser usado. Como calor local se aplica el “heater probe”, el “goldprobe” y el electro coagulador

bipolar. El tratamiento endoscópico tradicional permitió reducir significativamente la recidiva hemorrágica, la mortalidad y la necesidad de cirugía en la HD originada en UGD.

En la actualidad, se dispone de los clips, que permiten comprimir mecánicamente vasos sangrantes. Aunque su eficacia no se ha demostrado claramente superior a la técnica hemostática endoscópica tradicional, en situaciones puntuales éstos pueden ser de gran utilidad. Las lesiones sangrantes de menos de 1 cm pueden ser incluidas en una ligadura. Ocasionalmente también puede utilizarse con efecto hemostático un sistema de asa desechable tipo “loop”.

Tratamiento de la HDA varicosa

El tratamiento de primera línea incluye fármacos y procedimientos endoscópicos. Los fármacos disponibles son la terlipresina y la somatostatina. En Chile, se dispone sólo de terlipresina que se utiliza por vía endovenosa. En pacientes de 70 kg o más, se sugiere partir con 2 mg y aplicar nuevas dosis de 1 a 2 mg cada 4 h, por 24 a 36 horas.

Después de más de un decenio, el uso de octéotrido sigue siendo controvertido y en la actualidad no existe fundamento para su aplicación. La vasopresina, que es un fármaco muy efectivo en la reducción de la presión portal y que se asocia a un significativo porcentaje de complicaciones, fue retirada por el laboratorio que lo produce del mercado chileno.

Por otro lado, el sangrado por VE se controla en más del 95% de los casos mediante la ligadura elástica. La complicación hemorrágica de la técnica por caída precoz de escara es de aproximadamente 5%, con lo que desplazó a la escleroterapia. En 4 ó 5 sesiones se consigue erradicar las várices. El sangrado por VG de fondo y por subcardiales de curvatura mayor se trata inyectando cianoacrilato. El pegamento, se inyecta muy vecino al punto de ruptura de la várice en una solución por partes iguales con lipiodol.

En los casos que no se controla el sangrado con técnica endoscópica o mediante el uso de fármacos se debe recurrir a los procedimientos de segunda línea que incluyen el TIPS y la cirugía.

El TIPS (transyugular intrahepatic portosystemic shunt), procedimiento en manos de radiólogos intervencionistas, permite reducir drásticamente la presión portal al crear una comunicación porto sistémica vía percutánea. La técnica permite controlar el 95% de los sangrados por VEG. Las complicaciones alcanzan el 20% e incluyen la

aparición o la profundización de la encefalopatía, sangrados a peritoneo y oclusión o migración de la prótesis. El procedimiento es oneroso y está disponible sólo en algunos centros asistenciales.

Una intervención quirúrgica es la otra alternativa de tratamiento de segunda línea. En la emergencia, el cirujano puede practicar una ligadura de la várice sangrante o planificar un shunt porto cavo en H. En forma más electiva se puede considerar la desconexión acigo-portal, el shunt esplenorenal distal y el trasplante hepático.

El uso de balón de Sengstaken debería ser excepcional y su indicación pareciera estar justificada sólo ante el fracaso de las técnicas habituales y como “puente” en la espera de traslado a centros más especializados o a la aplicación de técnicas quirúrgicas de segunda línea

Repetición de la endoscopia en pacientes con HDA

Son candidatos a revisión endoscópica a aquellos pacientes en los que la primera endoscopia fue incompleta y aquellos en los que se sospeche o haga evidente la persistencia de la hemorragia. Los pacientes con VE deben ser sometidos a endoscopias complementarias hasta erradicar las vrices.

Acceso a tecnología para el manejo de la HDA en Chile

En la encuesta realizada el 2005 a lo largo del territorio nacional, se demostró que la endoscopia de urgencia estaba disponible sólo en 22% de los establecimientos públicos. La ligadura de vrices se practicaba en 52% de esas instituciones y la inyección de cianoacrilato en 32%. No se instalaba TIPS en ninguno de ellos, aunque en 16% se tenía acceso a la técnica por convenios con instituciones privadas. Contrastaba esa experiencia con el acceso a endoscopia de urgencia, ligadura y TIPS en el 100% de las instituciones privadas. La inyección de cianoacrilato se conseguía sólo en el 64% de las instituciones privadas.

Referencias

- 1.- Barkun A, Bardou M, Marshall J. Consensus recommendation for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-57.

- 2.- de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatology* 2005; 43: 167-76.
- 3.- Siang-Hiong G, Wee-Ping T, Shu-Woan L. Clinical predictors of bleeding esophageal varices in the ED. *Am J Emer Med* 2005; 23: 531-5.
- 4.- Simposio "Hipertensión portal y hemorragia digestiva". Ed. Defilippi C, Vargas L. *Gastr Latinoam* 2007; 18: 59-97.
- 5.- Park W, Yeh R, Triadafilopoulos G. Injection therapies for nonvariceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 343-53.
- 6.- Raju G, Kaltenbach T, Soetikno R. Endoscopic mechanical hemostasis of GI arterial bleeding. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 774-85.
- 7.- Park W, Yeh R, Triadafilopoulos G. Injection therapies for variceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 313-23.
- 8.- Vargas L, Ovalle L, Morales X, et al. Diagnóstico y tratamiento de las várices esófago gástricas en Chile: Realidad nacional. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 837-43.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

DRS. ROQUE SÁENZ FUENZALIDA,
EDUARDO VALDIVIESO RUEDA Y RODNEY STOCK LILLO

La hemorragia digestiva baja (HDB) se define como cualquier hemorragia originada distal al ángulo de Treitz. Se puede presentar desde un sangrado trivial hasta una hemorragia masiva con riesgo vital.

La HDB representa un tercio de los casos de hemorragia gastrointestinal. Es más frecuente en hombres y pacientes añosos. Tiene una mortalidad entre 3-6%. El pronóstico es peor si la HDB se presenta durante la hospitalización.

Alrededor del 9% se originan en el intestino delgado y en 6% de los casos no se puede determinar el origen.

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

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

Escenario clínico

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

La hematoquezia se define como sangre en el papel después de defecar o mezclada con las deposiciones. La rectorragia se refiere a la expulsión de sangre fresca (roja, brillante), sin deposiciones, mientras que la melena se define como deposiciones negras resultado de la oxidación de la hematina en el tubo digestivo. La HDB se presenta frecuentemente como rectorragia o hematoquezia, sin embargo, puede aparecer como melena en casos de constipación.

Como resultado de un tránsito acelerado o sangrado masivo, alrededor del 10% de los casos de rectorragia son derivadas de una hemorragia digestiva alta (HDA).

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

A pesar de los múltiples signos clínicos existentes, el intentar definir el sitio de origen de la hemorragia o su pronóstico ha sido bastante impreciso. El enfrentamiento de la HDB dependerá principalmente del escenario clínico de presentación lo que nos permitirá clasificar al paciente como una HDB aguda o crónica.

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

Se debe prestar especial atención a la presencia de patología orificial, lo cual es causa frecuente de sangre fresca. Los antecedentes de dolor anal, prurito, sangre roja fresca en el papel, frecuentemente son expresión de una fisura anal o de patología hemorroidal. La inspección anal, con anoscopia y examen rectal son de regla, ya que los pacientes sin patología orificial y deposiciones normales en el examen, suelen requerir una colonoscopia diagnóstica o de tipo preventivo.

La HDB que se asocia a elevación del BUN o de la bilirrubinemia hacen más probable un sangrado digestivo alto. La instalación de una sonda nasogástrica puede ayudar al diagnóstico, sin embargo, la presencia de un aspirado gástrico claro no descarta la HDA. Sólo la presencia de bilis hace menos probable que el origen del sangrado sea alto. La presencia de sangre, coágulos o "*coffee ground material*" al aspirar la sonda, significa que se debe proceder inmediatamente con una endoscopia digestiva alta.

La sonda nasogástrica, una vez descartada la HDA, puede ser utilizada para comenzar la preparación intestinal, por medio de la administración a través de ella de 3-4 lt de PEG (polietilenglicol) en un frecuencia de 1 lt cada 30 min. El PEG o la fosfosoda (45 ml x 2) son usualmente administrados por vía oral. Permiten una preparación adecuada del colon en 3-4 h. Se pueden administrar proquinéticos con el fin de evitar los vómitos y de asegurar el avance del laxante.

En el estudio diagnóstico, es importante la edad del paciente. Los

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

Indicaciones y contraindicaciones específicas para procedimientos diagnósticos y terapéuticos

La capacidad de la colonoscopia de precisar el sitio de sangrado en HDB, varía entre 72-86%, lográndose la llegada al ciego, dependiendo el lugar en que se realice el estudio, en un 95%. El rendimiento de la colonoscopia es mayor, si se realiza en forma precoz, y los pacientes con HDB, en los cuales se realizó colonoscopia, tienen una estadía hospitalaria menor, que aquellos en los que no se realizó el estudio. La colonoscopia permite diagnosticar la mayoría de las causas de HDB, además de tratar en forma directa los casos de HDB aguda. Para la mayoría de los pacientes con HDB la colonoscopia es la única intervención necesaria.

Cuando los hallazgos son negativos, el estudio con glóbulos rojos marcados con tecnecio puede revelar sangrado activo, ya que este test requiere un sangrado de al menos 0,1 ml/min para ser positivo. La cintigrafía no es tan exacta, sus resultados son difíciles de interpretar, tiene poca especificidad en localizar el sitio de sangrado, y su resultado se asocia pobremente con los de la angiografía. Las resecciones colónicas económicas no deben planearse exclusivamente con los hallazgos de este estudio. Sin embargo, informa de la actividad de la hemorragia y la localización aproximada de su origen, orientando el resto del estudio (angiografía o nueva endoscopia).

Si la hemorragia arterial es de al menos 0,5 ml/min, la arteriografía puede demostrar la extravasación del contraste al lumen permitiendo identificar el sitio de la hemorragia. La arteriografía es un procedimiento efectivo pero invasivo, por lo que se puede asociar a complicaciones que incluyen el daño renal por el uso de contraste, daño arterial e

isquemia mesentérica. Su rendimiento es variable debido a que requiere un sangrado activo de la lesión y la mayoría de las HDB se presentan en forma intermitente. La arteriografía, es de difícil acceso en algunas localidades o situaciones como lo es durante los fines de semana o en horario no hábil. Su especificidad para localizar el sitio de sangrado es muy alta, y permite como ya se mencionó hacer un diagnóstico preciso cuando la patología vascular es característica. La arteriografía nos puede dar información sobre alteraciones vasculares neoplásicas y su localización exacta, o el aspecto radiológico inequívoco de la angiodisplasia (aspecto penicilar, contraste venoso precoz, dilatación capilar, etc). Permite además, intervención hemostática endarterial.

El angio TAC (tomografía axial computada) multicorte, es una nueva herramienta diagnóstica no invasiva, que permite evaluar el tronco celíaco y las arterias mesentéricas. Se pueden obtener imágenes y caracterización de la irrigación de la pared intestinal, malformaciones vasculares locales, y del sitio de la hemorragia. Tiene una sensibilidad del 70% para detectar vasos anormales en la pared colónica, contraste venoso precoz y ensanchamiento de arterias distales. El angio TAC puede ser útil para la representación de la irrigación esplácnica y de la anatomía de las ramas arteriales mesentéricas.

Se han usado microcoils o partículas de alcohol polivinílico, para ocluir vasos sangrantes en reemplazo de infusiones de vasopresina o terlipresina intrarteriales, con resultados más permanentes. El uso de vasopresina intrarterial reduce la hemorragia en 70-80%, pero su efecto no es permanente. El uso de somatostatina es controversial. Estas drogas pueden ser usadas para disminuir el flujo esplácnico y permitir una detención espontánea de la hemorragia o facilitar el tratamiento endoscópico local.

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

Ocasionalmente, la HDB se origina en el intestino delgado. La enteroscopia de empuje y la cápsula endoscópica, se han utilizado para identificar el origen de la hemorragia, no obstante, las nuevas tecnologías de enteroscopia de doble o mono balón, han contribuido a mejorar la forma en la que se realiza este examen.

La cápsula endoscópica es considerada el “gold standard” para evaluar a los pacientes con HDB de origen oscuro. El costo de este

examen limita su uso generalizado, sin embargo, se debe considerar su costo-beneficio, dada su relevancia clínica. En 58% de los pacientes tiene hallazgos positivos, en comparación con 28% de positividad con otros estudios de imágenes.

En nuestra experiencia, la cápsula endoscópica se utiliza luego de una colonoscopia negativa, pero existen numerosas experiencias que aconsejan su uso precoz como primer examen en casos de hemorragia del tubo digestivo medio.

La enteroscopia es útil también en el estudio de hemorragias digestivas de origen oscuro, o en aquellos con estudio angiográfico, cintigráfico o con cápsula en los que se ha definido un área específica a explorar o a tratar. Su uso como instrumento diagnóstico/terapéutico de primera línea aun debe evaluarse con estudios controlados randomizados.

La enteroscopia de mono y doble balón tiene la capacidad de realizar tratamientos locales tales como coagulación, polipeptomías o resecciones de mucosa con lo que en algunos casos se realiza el tratamiento quirúrgico de dichas lesiones.

Tal vez en la forma moderna de realizar colonoscopias en el futuro incluya la tecnología de sobretubo con balón que permita la introducción de un enteroscopia si es necesario.

El estudio con cápsula endoscópica es fácil de realizar, no requiere sedación, y cada vez es más barato y disponible. La enteroscopia es un examen largo, requiere sedación y de un experto para su realización, y de la tecnología más actualizada posible. Si la cápsula endoscópica demuestra una lesión, es seguro que posteriormente se realizará la enteroscopia, con el fin de tomar biopsias o de realizar el tratamiento local.

En situaciones especiales se puede realizar un estudio endoscópico intraoperatorio, debido a una hemorragia persistente de probable origen en el intestino delgado y no contar con enteroscopia.

La resección del segmento sangrante es siempre una alternativa, por ello los cirujanos deben ser parte del equipo que evalúa los casos de HDB con el objeto de tomar las mejores y más oportunas decisiones terapéuticas. La cirugía está indicada cuando se han transfundido más de 6 unidades de glóbulos rojos, exista una hemorragia persistente o recurrente que dificulte mantener la estabilidad hemodinámica. Si se conoce el sitio de la hemorragia se puede realizar una resección segmentaria, pero si este es incierto, se debe realizar una colectomía subtotal si no se logra identificar el sitio en el intraoperatorio. La

mortalidad global de la cirugía en esta condición clínica es de alrededor de 5-10%. En los pacientes añosos y con comorbilidades, la decisión de realizar cirugía debe considerarse precozmente a fin de evitar la politransfusión, inestabilidad, disfunción cardiovascular o trastornos de la coagulación. En ocasiones se puede requerir una exploración endoscópica intraoperatoria con o sin enterotomía.

En nuestra experiencia los estudios vasculares invasivos son procedimientos diagnósticos de segunda línea, no siempre están disponibles, pero existen reportes de que su uso precoz es costo-efectivo.

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

La hemorragia continua, persistente o clínicamente significativa, indica que se debe realizar un estudio durante la hemorragia, y el tipo de herramienta terapéutica a usar va a depender de la disponibilidad de recursos: angiografía de urgencia, la posibilidad de realizar embolización, uso de cápsula endoscópica, cintigrafía con glóbulos marcados e ileocolonoscopia. La colonoscopia se realiza antes de la arteriografía o cirugía. La HDB persistente o con repercusión clínica y hemodinámica puede ser tratada con radiología intervencional (embolización) o por cirugía.

Algoritmo de aproximación a la HDB

El primer paso es decidir la necesidad de reanimación y de hospitalización en una unidad de mayor complejidad o no. La reanimación debe iniciarse en el mismo momento en que iniciamos el estudio etiológico. Es esencial obtener una adecuada vía venosa y realizar los exámenes de laboratorio básicos. Se debe tomar muestras para estudio de coagulación, hemoglobina, clasificación de grupo sanguíneo y en ocasiones si está disponible, la obtención de una muestra suficiente para realizar el marcaje de glóbulos rojos por si es necesario un estudio cintigráfico posterior.

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

Algoritmo en el manejo de la HDB

Si bien el “gold standard” para manejar la urgencia derivada de la HDB es la colonoscopia, proponemos un algoritmo más completo (Figura 2).

Técnica de la colonoscopia

Junto con la reanimación y la estabilización cardiovascular del paciente sangrante, se debe iniciar inmediatamente, como ya se mencionó, la preparación del colon. Es deseable realizar la colonoscopia dentro de las primeras 12-24 h del ingreso hospitalario. Emulando los términos de Eddy Palmer respecto de la HDA, se debe asumir una actitud activa (“vigorous approach”) respecto a la aproximación a la HDB. La colonoscopia es previa a la arteriografía en nuestro algoritmo.

En el caso de tener información arteriográfica o cintigráfica previa con hallazgos positivos, se debe prestar especial atención en los segmentos comprometidos.

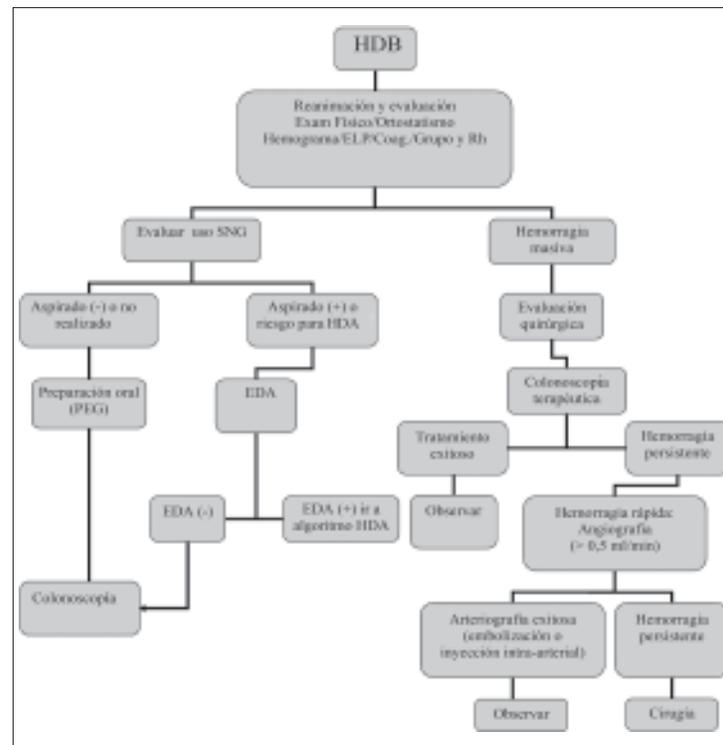


Figura 1. Algoritmo en manejo de HDB.

La insuflación en estos pacientes es un tema importante, debido a lo prolongado que suele ser el estudio. Se debe prestar mucha atención a la sobre distensión por insuflación del colon y de intestino delgado, en casos de incompetencia de la válvula ileocecal. La colonoscopia debe hacerse con la intención de realizar la ileoscopia terminal, ya que la ausencia de sangre a este nivel, hace muy improbable que su origen se encuentre en el intestino delgado. Se realiza con un retiro muy cuidadoso en busca de hemorragia activa o estigmas de hemorragia, similar a lo que se realiza en la HDA. Si es necesario se debe hacer un lavado local de cada segmento.



Figura 2. Colonoscopia en HDB.

Preparación del paciente

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

Sedación

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

Equipamiento y accesorios

Se debe utilizar el instrumental con mayor canal de trabajo disponible, así como la asistencia de un técnico de endoscopia experimentado.

Se debe disponer de todos los accesorios necesarios disponibles, en óptimas condiciones. Inyectores, APC (argón plasma), Heather probe, electrocauterio, clips, loops y bandas elásticas.

Finalmente, se requiere una jeringa de 100 ml para realizar un lavado vigoroso y permanente, y una gran dosis de paciencia del endoscopista. Algunas veces se puede inyectar por el canal de trabajo, fluidos detergentes que permitan mejorar la visión. El agua oxigenada pese a ser recomendada en algunas guías, debe evitarse porque produce burbujeo al entrar en contacto con la sangre, dificultando la visión.

Descripción de los procedimientos hemostáticos

La terapia endoscópica local está reservada para aquellos pacientes que están sangrando activamente o aquellos que sangran en forma recurrente.

Algunas veces el vaso sangrante se puede observar en el domo de un divertículo, por lo cual se debe buscar dirigidamente este sitio como origen de la hemorragia. En estos casos usar clips o bandas elásticas. Si la hemorragia se origina en un divertículo, pero no se logra identificar el vaso, se debe realizar una inyección de epinefrina en el borde de éste, algunas veces se logra identificar una arteria a este nivel, la cual se debe tratar de igual forma.

El sitio de la hemorragia se identifica por la presencia de sangre fresca. Siempre se observa en las proximidades del epicentro, coágulos y líquido color rojo vinoso.

Si se logra detectar el sitio de origen del sangrado, se debe inyectar una solución de epinefrina 1:10.000 ó 1:20.000. En pacientes añosos o con patología vascular, su uso debe ser restringido o emplear soluciones más diluidas.

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

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

Dependiendo de las características del vaso se puede intentar el uso de clips o ligaduras elásticas.

Si se encuentra un vaso no sangrante se aconseja el uso de algún método térmico.

El tratamiento local con inyección de epinefrina en los casos de angiodisplasia o angiomas no es aconsejable previo al APC, ya que las lesiones desaparecen con la vasoconstricción haciendo el tratamiento posterior casi imposible.

Para estos casos se puede usar solución salina para realizar una pápula submucosa, sobre todo en el ciego y colon derecho, haciendo estos procedimientos más seguros. También se aconseja aspirar el exceso de aire para asegurar un grosor de la pared aceptable.

Aspectos particulares de la HDB

Las causas más frecuentes de HDB son la enfermedad diverticular y la angiodisplasia. El 60% de los pacientes con HDB tiene divertículos, pero habitualmente ésta no es la causa de la hemorragia.

Los pacientes con divertículos colónicos que usan AINEs están en riesgo elevado de tener HDB (50% de ellos han consumido AINEs). La lesión local corresponde a erosiones. Es inusual encontrar como hallazgos diverticulitis o inflamación local. En estos casos la arteria diverticular sangra generando una hemorragia significativa.

La hemorragia diverticular se presenta como hematoquezia, mate-

rial color sangre tipo marrón o rojo brillante, no es por lo tanto, una condición para estudiar hemorragias ocultas.

Si hay una detención espontánea de la hemorragia (75-80% de los casos), entre 65-75% de estos pacientes no volverán a sangrar.

Los divertículos del colon derecho, en especial en países orientales, son un sitio frecuente de hemorragia digestiva baja.

La angiodisplasia es una causa frecuente de HDB, éstas se ubican habitualmente en colon derecho y ciego. Si se confirman como sitio de la hemorragia o son el único hallazgo en un paciente con HDB iterativa, deben ser tratadas.

Entre 30-40% de los pacientes con hemorragias ocultas tiene angiodisplasia. La colonoscopia detecta 80-90% de los casos y es potencialmente terapéutica. Estudios de autopsia, han detectado angiodisplasias en 50% de los casos.

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

En algunos casos en que el vaso es difícil de tratar, se puede recurrir a la radiología intervencionista (embolización) o cirugía.

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

La colitis isquémica es la tercera causa de HDB. Habitualmente se presenta como complicación de otro estado mórbido como la enfermedad arterial oclusiva, la edad avanzada, consumo de cocaína, atletas de alto rendimiento, cirugía cardiovascular con hipotensión y probablemente el uso de terapia hormonal. Es más frecuente en el ángulo esplénico, colon descendente y sigmoides dadas las características de su irrigación.

Se debe sospechar un compromiso isquémico ante la presencia de vesículas azules, áreas ulceradas y vasos con escaso o nulo sangrado al tomar biopsias. Puede haber compromiso asimétrico. En algunas ocasiones se pueden ver estenosis relativas, en especial si se trata de un segundo episodio.

Ante la presencia de una mucosa de aspecto azul oscuro, negro o

verde, se recomienda manejo quirúrgico ya que existe riesgo de perforación o peritonitis.

Si se demuestra una estenosis vascular crítica, se debe realizar cirugía o radiología intervencionista ya sea para realizar angioplastia, endoprótesis o tratamiento quirúrgico.

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

La mejor medida para evitar la hemorragia es la prevención. Los pólipos de tallo grande deben ser clipados o instalarse un loop en la base. En ocasiones, el inyectar el tallo con epinefrina, produce vasoconstricción, permitiendo una mejor coagulación o la inflamación local de la arteria lo que permite la hemostasia. La constricción con el asa por algunos minutos también permite que se active la coagulación para luego electrocoagular y reseca la pieza.

La hemorragia post polipectomía puede ocurrir inmediatamente, permitiendo el tratamiento en el mismo instante, por medio de la resección con asa del tallo, inyección de adrenalina, electrocoagulación, APC etc, o en ocasiones mediante el uso de elementos mecánicos como clips y loops.

El 2-5% de las polipectomías pueden sangrar, incluso hasta el día 17 post procedimiento (en promedio al 5to día). Alrededor de la mitad de estos pacientes requerirá transfundirse.

Se debe tener cuidado en suspender los AINEs, Ginkgo-biloba, aspirina y anticoagulantes antes de la polipectomía. Estos medicamentos deben suspenderse 5 días antes del examen.

Los anticoagulantes pueden ser reemplazados temporalmente por heparina subcutánea. En pacientes con resección con alto riesgo de sangrar, se recomienda la coagulación eléctrica y el uso de algún método de prevención de hemorragias, como los loops y clips.

En nuestra experiencia no publicada, con colonoscopias prolongadas por resecciones múltiples, con sobredistensión (pacientes con válvula ileocecal competente), se observó falla transitoria en la circulación, apareciendo lesiones ulceradas precoces post procedimiento.

Se debe evitar la insuflación excesiva y el aire extra debe ser aspirado o eliminado con maniobras.

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

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

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

Referencias

- 1.- Longstreth G. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419-24.
- 2.- Peura D, Lanza F, Gostout C, Foutch P. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 924-8.
- 3.- Dávila R, Rajan E, Adler D, et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 656-60.
- 4.- Mant A, Bokey E, Chapuis P, et al. Rectal bleeding. Do other symptoms aid in diagnosis? *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 191-6.
- 5.- Velayos F, Williamson A, Sousa K, et al. Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 485-90.
- 6.- Bounds B, Friedman L. Lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 1107-25
- 7.- Green B, Rockey D, Portwood G, et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2395-402.
- 8.- Levy R, Barto W, Gani J. Retrospective study of the utility of nuclear scintigraphic-labelled red cell scanning for lower gastrointestinal bleeding. *ANZ J Surg* 2003; 73: 205-9.
- 9.- Saurin J.C. Capsule endoscopy. *Endoscopy* 2007; 39: 986-91.
- 10.- Zuckerman G, Prakash C, Askin M, Lewis B. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000; 118: 201-21.

— EMBARAZO Y APARATO DIGESTIVO —

DRS. JAIME LUBASCHER CORREA Y
HUMBERTO REYES BUDELOVSKY

En el caso de las enfermedades digestivas y hepatobiliares que ocurren en alguna etapa de un embarazo, tres preguntas que frecuentemente plantea el médico general son: 1ª ¿El embarazo modifica o no las manifestaciones clínicas y del laboratorio que habitualmente le permiten plantear su diagnóstico en las pacientes sin embarazo?; 2ª ¿Puede o no recurrir a la ayuda de los métodos instrumentales de apoyo diagnóstico?; y 3ª ¿Debe modificarse o limitarse la terapia farmacológica durante el embarazo?. Este capítulo pretende actualizar las respuestas correspondientes.

Patología digestiva común en las embarazadas

Náuseas, vómitos e hiperemesis gravídica

Náuseas y vómitos son síntomas comunes en el primer trimestre del embarazo: pueden ocurrir hasta en 60 a 70% de los embarazos. La mayoría de los casos presentan síntomas leves y no requieren terapia específica. Se califica como *hiperemesis gravídica* cuando estos síntomas persisten y progresan, llegando a dificultar la nutrición, la adecuada hidratación y balance electrolítico de la madre. Otra complicación grave es la lesión de *Mallory Weiss*, caracterizada por hematemesis precedida de vómitos profusos. Endoscópicamente se encuentra una dislaceración de la mucosa esofágica distal. La hospitalización está indicada cuando exista hipotensión, taquicardia, cetosis, baja de peso significativa, fatiga muscular y/o algunas anormalidades del laboratorio, tales como hipokalemia e hiponatremia. Hasta en 40% de los casos pueden detectarse leves aumentos de las aminotransaminasas 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 nulíparas, obesas, en embarazos múltiples y molares. El manejo convencional ha incluido, con buenos resultados: la hidratación parenteral; suplementos de tiamina y piridoxina; uso de antieméticos comunes como la metoclopramida y domperidona; apoyo psicológico y nutrición parenteral, si fuera necesaria. La persistencia de los síntomas puede llevar a un severo compromiso nutricional, llegando a comprometer la vida

de la madre y del hijo, es por esto que se continúan buscando otras terapias más efectivas para enfrentar los casos más difíciles. 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 hospitalizados. Otros hallazgos interesantes han sido el presenciar la rápida mejoría de pacientes con hiperemesis que recibieron eritromicina por otras causas y la asociación con infección por *H. pylori*. Múltiples otras drogas se han utilizado en cortas experiencias: ondasetron, droperidol y difenhidramina, entre otros. El suplemento de jengibre también ha mostrado ser útil.

Reflujo gastroesofágico (RGE) en el embarazo

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

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 de efecto sistémico pudieran producir sobre la gestación. Durante años ésta fue la única conducta aceptada y condenó a muchas pacientes a consumir grandes cantidades de antiácidos.

En la actualidad, existen suficientes evidencias de la bioseguridad de fármacos inhibidores de la secreción del ácido gástrico y los proquinéticos, con tasas de complicaciones obstétricas y malformaciones fetales similares a las de la población general. Un gran número de embarazadas han sido tratadas con bloqueadores H₂ de la histamina (BH₂). Está demostrada su seguridad y efectividad, especialmente para la ranitidina en dosis de 300 mg al día, comparada con placebo; famotidina y otros BH₂ también han mostrado ser efectivos y seguros, pero con menor casuística. Está contraindicada la cimetidina, por efectos antiandrogénicos en el feto.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), han sido de gran ayuda en el manejo del RGE en embarazadas refractarias a otras terapias, significando una rápida respuesta y drástica disminución en la ingesta de antiácidos. No están descritas complicaciones perinatales en pacientes tratadas con omeprazol durante el embarazo y la lactancia. Otros como lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol, aún no cuentan con experiencia suficiente en embarazadas.

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 BH2 y, en casos más rebeldes y sintomáticos, utilizar IBP. Se puede asociar metoclopramida y domperidona, si fueran necesarios.

Úlcera péptica (UP)

En general, es infrecuente la coexistencia de enfermedad ulcerosa péptica en el curso del embarazo. El RGE y la hiperemesis gravídica son mucho más frecuentes, pero algunos síntomas son similares en las tres patologías, 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. Si bien no existen contraindicaciones, éstos deben reservarse para casos seleccionados donde haya un alto índice de sospecha de una enfermedad ulcerosa o sus complicaciones.

No existen contraindicaciones para utilizar bloqueadores H2 de la histamina o IBP para tratar una UP en una embarazada, asociado a terapia erradicadora de *H. pylori*, si corresponde.

Helicobacter pylori

El embarazo se asocia a cambios en la inmunidad humoral y celular, exponiendo a la embarazada a contraer algunas infecciones por microorganismos, así se ha comunicado una mayor susceptibilidad a la infección por *H. pylori*. Además, existen múltiples reportes de pacientes con hiperemesis gravídica severa que presentaron respuestas terapéuticas dramáticas al erradicar a *H. pylori*.

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

Constipación y diarrea

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

Enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EII)

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

Las consideraciones terapéuticas son las mismas de la población general de pacientes con EII. Si una paciente estaba bajo tratamiento farmacológico eficaz antes de embarazarse, no debe suspenderse por haberse constatado un embarazo; por el contrario, debe estar la enfermedad bien controlada farmacológicamente previo al embarazo para así evitar recaídas intra gestación, cuando se hace más difícil inducir su remisión. Evitar usar más de 2 g de mesalazina. La azatioprina o 6-mercaptopurina, si están bien indicadas, deben mantenerse. Esta experiencia se desprende de la gran cantidad de pacientes trasplantadas que se han embarazado estando en terapia inmunosupresora, sin encontrarse mayores tasas de malformaciones fetales al mantenerse su

tratamiento. El metotrexato debe suspenderse durante el embarazo. El uso de nuevas terapias biológicas en pacientes complejos con EII, usando antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF α), está en franco aumento y ya existen múltiples casos reportados de uso de infliximab en pacientes embarazadas con enfermedad de Crohn, sin complicaciones perinatales asociadas.

Hepatopatías en la mujer y sus influencias recíprocas durante el embarazo

Aspectos particulares de las hepatopatías en la mujer

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

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

Entre las **hepatopatías crónicas**, el sexo femenino tiene una prevalencia definitivamente mayor de cirrosis biliar primaria (95% de los casos se diagnostican en mujeres), de hepatitis autoinmunes (75%), casos con sobreposición de ambas patologías (99%), adenomas hepáticos y fibrosis nodular focal (95%). Es un fenómeno universal que las mujeres beben menos alcohol que los hombres; sin embargo, con niveles similares de consumo 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, previamen-

te sanas, pero ocasionalmente pueden aparecer manifestaciones clínicas que conduzcan a sospechar una hepatopatía y requieran la atención de un internista o un gastroenterólogo. Entre las primeras dudas que debe resolver el médico consultado es si se trata de una enfermedad hepática aguda sobreimpuesta en un embarazo, o es una hepatopatía crónica que había pasado desapercibida, o es una de las hepatopatías específicas de la gravidez.

El cuadro clínico y la evolución de las *hepatitis agudas* sobreimpuestas en una embarazada son similares a las 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 que empleen radiaciones (aplicando siempre protección sobre el útero grávido) y los métodos invasivos. En cambio, es muy útil la ecotomografía abdominal.

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

La prevalencia de la *infección por el virus E de las hepatitis* es alta en países de Asia, pero parece ser muy baja en el mundo occidental. En India y la región asiática se han descrito brotes epidémicos y, cuando la infección afecta a embarazadas, provocaría hepatitis fulminantes con alta letalidad (ver capítulo).

Las *hepatopatías crónicas* avanzadas, con un grado importante de insuficiencia hepática, suelen provocar esterilidad. Sin embargo, pueden embarazarse pacientes en las etapas iniciales de una cirrosis biliar primaria (CBP), de una hepatopatía por hemocromatosis o por enfermedad de Wilson, en hepatitis crónicas (autoinmunes o virales), y aún algunas pacientes con cirrosis alcohólica. Actualmente, el diagnóstico más precoz de estas hepatopatías y la eficacia de algunos tratamientos específicos permiten que mujeres jóvenes se embaracen a pesar de tener una enfermedad hepática crónica. El embarazo puede

alterar la historia natural de algunas hepatopatías y, a su vez, la hepatopatía puede modificar el pronóstico del embarazo; ambas situaciones deben juzgarse según el diagnóstico específico y la funcionalidad hepática materna al iniciarse el embarazo.

En el caso de embarazadas *portadoras crónicas del virus B de las hepatitis*, la transmisión vertical de la infección es un riesgo importante para el niño. La transmisión viral transplacentaria sería infrecuente, en cambio la posibilidad del contagio crece notablemente por la exposición del niño a la sangre materna durante el parto o la cesárea. Este riesgo puede reducirse a menos del 5% si dentro de las primeras 12 horas se aplica una inmunización pasiva-activa al recién nacido (RN), inyectándole inmunoglobulina específica para el virus B (0,5 ml intramuscular, en la parte alta de un muslo) y simultáneamente se inicia su vacunación con la vacuna específica para el virus B; la primera dosis se inyecta en un sitio diferente (de preferencia el otro muslo) en las primeras horas o días post-parto, con dosis repetidas 1 y 6 meses después. En los prematuros que nacen 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 portadoras crónicas asintomáticas del virus B no existen estudios que hayan comparado los riesgos y beneficios del tratamiento antiviral específico durante el embarazo. En cambio, una paciente que tenga una *hepatitis crónica activa por virus B*, con carga viral alta (ADN viral $\geq 10^8$ UI/mL), existe consenso para administrarle tratamiento antiviral con lamivudina aun durante el embarazo.

En las mujeres que se sabe que son *portadoras crónicas del virus C de las hepatitis*, es difícil aconsejarlas si deben recibir un tratamiento específico antes de que se embaracen o tratarlas sólo si se embarazan. Esta es una decisión que deben tomar en conjunto la paciente y el especialista, el que debe informarla sobre los riesgos eventuales que correrían 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 discutirse con 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 al niño, excepto si hubiera heridas sangrantes en los pezones. No existe todavía profilaxis específica para el virus C.

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

Es prudente que un tratamiento con fármacos antivirales en embarazadas sea decidido y controlado por médicos con experiencia en el uso de estos fármacos: sus indicaciones, contraindicaciones, posología, duración del tratamiento, diagnóstico y manejo de sus riesgos y complicaciones. Actualmente, se considera la lamivudina como fármaco antiviral de elección durante el embarazo.

Existen series pequeñas de pacientes con *cirrosis biliar primaria* iniciada en edad juvenil, que se han embarazado. En ellas se ha descrito un aumento de la hiperbilirrubinemia 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, la persistencia del prurito y anormalidades bioquímicas por semanas o meses después del parto, o su reaparición tiempo después, han conducido a nuevos estudios bioquímicos, inmunológicos e imagenológicos que permitieron modificar el diagnóstico: eran pacientes con una cirrosis biliar incipiente que se reveló como un síndrome colestásico iniciado 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 CBP existe mayor prevalencia de mortinatos y partos prematuros y está indicado aplicarles la misma vigilancia obstétrica y médica que a las pacientes con colestasis gravídica genuina. El ácido ursodeoxicólico (AUD) es un

fármaco que ha mostrado eficacia sobre su evolución clínica y bioquímica, sin efectos nocivos conocidos en los niños.

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

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

Hepatopatías dependientes de la gestación

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

Ictericia por hiperemesis gravídica

Entre 10 y 30% de las pacientes con hiperemesis gravídica intensa, que limita su alimentación e hidratación oral, pueden presentar compromiso hepático con ictericia leve (hiperbilirrubinemia menor que 8

mg/dL, de predominio conjugada) y un aumento leve a moderado de las aminotransferasas séricas (habitualmente menor que 500 UI/dL). Si han tenido un ayuno prolongado, puede encontrarse hipoprotrombinemia que se corrige con vitamina K. En casos aislados, biopsias hepáticas mostraron una leve degeneración vacuolar centrizonal y escasa colestasis. Se desconoce la patogenia de las alteraciones hepáticas y no hay medidas específicas (ni se requieren) para corregirlas. El reposo y la sedación atenúan el cuadro y puede ser necesario un período breve de ayuno, con hidratación parenteral. La ictericia y las anomalías del laboratorio hepático regresan rápidamente al cesar la hiperemesis y restituirse la alimentación oral. El diagnóstico diferencial en primer lugar, con las hepatitis agudas, particularmente por virus A, hacen indispensables los tests bioquímicos de función hepática y la serología viral. En las enfermedades causadas por otros virus hepatotropos, particularmente *Herpes simplex*, el examen físico puede revelar sus evidencias extrahepáticas, su diagnóstico se confirma por la serología específica y responde bien al aciclovir, cuyo uso no está restringido en la embarazada. Otros diagnósticos que deben considerarse en los casos más severos de hiperemesis, son la mola y las implantaciones anómalas del embrión, por lo cual debe contarse siempre con el apoyo del obstetra.

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 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 fosfatasas 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. Un requisito fundamental para

el diagnóstico es que tanto el prurito como las alteraciones bioquímicas desaparezcan rápidamente post-parto (en días); la normalización de las fosfatasas alcalinas séricas puede demorar 4 a 6 semanas.

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

La CG no evoluciona a un daño hepático crónico. Las pacientes tienen 40 a 60% de probabilidad de que la enfermedad se repita en futuros embarazos, tienen mayor riesgo de presentar hepatitis colestásica si usan contraceptivos hormonales y tendrían mayor prevalencia de colelitiasis.

En Chile, se ha registrado la prevalencia de CG más alta del mundo (en la década 1960-1970: 14% de las embarazadas atendidas en maternidades públicas), pero con una baja notable (a 3-4%) en los últimos años, 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 que interactuaría con factores ambientales, probablemente dietarios.

La CG es una enfermedad benigna en las madres, sin letalidad ni desarrollo de insuficiencia hepática grave u otras complicaciones extrahepáticas, pero aumenta el riesgo de sufrimiento fetal, con partos prematuros y mortinatos. El pronóstico fetal es más sombrío en las CG de comienzo precoz, en las que desarrollan ictericia y cuando la enfermedad se asocia con otra patología gestacional (ej: pre-eclampsia) o con infecciones (ej: urinarias).

Las pacientes con CG requieren vigilancia obstétrica sobre la unidad fetoplacentaria, para decidir oportunamente el término del embarazo si aparecen signos de sufrimiento fetal. Cuando el prurito se inició después de la semana 35 de embarazo, no hay medidas satisfactorias para atenuarlo porque los únicos fármacos con utilidad demostrada demoran una semana o más en alcanzar su efecto máximo (ácido ursodeoxicólico) o tienen pobre tolerancia materna (colestiramina). Los antihistamínicos y sedantes tienen escasa eficacia sobre el prurito materno, pero vale la pena ensayarlos en las pacientes con prurito de comienzo tardío.

En cambio, en las pacientes con prurito de comienzo precoz (antes de la semana 35) la administración oral de AUD (15 a 20 mg/kg de peso, repartido en dos dosis diarias), lo atenúa en la mayoría de las pacientes, corrige las alteraciones bioquímicas y permite prolongar el embarazo hasta su término normal (semana 37 o más), sin premadurez ni mortinatos. La tolerancia materna del AUD 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 al efecto benéfico que tiene en pacientes con colestasis crónicas, como la CBP. Aún no hay aprobación oficial para el uso libre de este fármaco durante el embarazo, por lo cual se recomienda administrarlo con pleno conocimiento de ello por la paciente y el obstetra, seleccionando los casos de mayor severidad, especialmente los de comienzo precoz, las pacientes con ictericia y las que tienen antecedentes de mortinatos en embarazos previos complicados por CG.

Hígado graso agudo obstétrico (HGAO)

Se caracteriza por la aparición brusca en las últimas semanas del embarazo o, excepcionalmente, en los primeros días del puerperio, de una ***insuficiencia hepática aguda o fulminante***, cuyo sustrato anatómico es una degeneración grasa microvesicular en los hepatocitos, con escasa necrosis o inflamación. Tiene una incidencia bajísima (una de cada 10.000 a 15.000 embarazadas), causando letalidad entre 0 y 14% de las madres y cerca del 40% de los niños. La causa se desconoce; en algunas pacientes y en sus hijos se ha detectado una alteración en el metabolismo mitocondrial hepático de los ácidos grasos, 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 (manifestación cardinal en sobre 90% de los casos), 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. En pocas horas o días la paciente se agrava, con encefalopatía hiperamonémica que puede llegar al coma. Es frecuente la aparición de ictericia con coluria, de intensidad leve a máxima. Simultáneamente, existen 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/mL), hipoglicemia (fenómeno metabólico que es indispensable controlar de inmediato y vigilar hasta la mejoría definitiva), hipoprotrombinemia, caída de los niveles séricos de fibrinógeno (habitualmente elevados en un embarazo normal), plaquetopenia y otros trastornos de la coagulación, leucocitosis, acidosis metabólica y signos de insuficiencia renal. En algunas series, en 50% de las pacientes se sobrepusieron las alteraciones propias de una pre-eclampsia o del síndrome de HELLP.

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

El HGAO es una emergencia médico-obstétrica. Su diagnóstico presuntivo se puede plantear en base a la historia clínica y el examen físico y, en tal caso, aunque no se disponga todavía del laboratorio básico, debe procurarse la internación inmediata de la paciente en un hospital de nivel terciario, que cuente con unidades de cuidados intensivos para adultos y para recién nacidos. La interrupción del embarazo debe hacerse apenas se hayan resuelto los problemas diagnósticos o de manejo metabólico inmediato, porque de su oportunidad dependen la sobrevivencia materna y fetal. Para una atención adecuada pre y post parto es prudente contar con la participación en equipo del obstetra, internista-hepatólogo, intensivista, anestesista, hematólogo y neonatólogo. Muchos obstetras prefieren interrumpir el embarazo por cesárea y, si hay trastornos graves de la coagulación, bajo anestesia general. No se han comunicado casos con recuperación antes del parto o la cesárea. En la mayoría de las pacientes, el parto da inicio a una mejoría paulatina de la madre, pero en algunos casos la enfermedad se ha desencadenado o agravado en el puerperio inmediato. El cuidado perioperatorio de la madre debe considerar las manifestaciones 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 RN debe ser atendido en unidad de cuidados intensivos. El trasplante hepático materno debe plantearse aplicando los criterios comunes a las insuficiencias hepáticas fulminantes, especialmente si el deterioro materno continúa en los primeros días del puerperio, sin signos de regeneración hepática. La enfermedad no deja secuelas en las mujeres afectadas y su recurrencia en embarazos sucesivos ha sido comunicada solamente en casos excepcionales.

Hepatopatía aguda en la pre-eclampsia

En las pacientes con pre-eclampsia (caracterizada por la tríada de hipertensión arterial, edema y proteinuria, en el tercer trimestre del embarazo o en el puerperio) o eclampsia (si se agregan convulsiones) se comprueban frecuentemente manifestaciones clínicas y del laboratorio que indican un daño hepático: dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen o en epigastrio, ictericia con coluria, elevación leve a severa de las aminotransferasas séricas. La histopatología hepática muestra focos hemorrágicos múltiples y un depósito sinusoidal de fibrina y fibrinógeno que son más prominentes en las zonas vecinas a las tríadas portales; pueden encontrarse zonas con degeneración grasa microvesicular, idéntica al HGAO. Hemorragias subcapsulares pueden causar una **rotura hepática**, que debe sospecharse cuando la paciente se agrava bruscamente, con intensificación del dolor y distensión abdominal, hipotensión arterial, disminución del hematocrito, lo que corresponde a un hemoperitoneo que generalmente exige una laparotomía de urgencia. El compromiso hepático, sumado a las alteraciones circulatorias propias de la pre-eclampsia, pueden provocar edema cerebral, coma, convulsiones, hemorragias y microinfartos cerebrales. Las formas graves de pre-eclampsia con compromiso hepático, se ven preferentemente en múltiparas “añosas”. En algunas series publicadas, hasta en un tercio de las pacientes la pre-eclampsia se hizo evidente en los últimos días de su embarazo o en el puerperio inmediato.

El tratamiento de las pacientes con hepatopatía por pre-eclampsia es el que corresponde a la enfermedad de base (pre-eclampsia): reducir la hipertensión arterial, corregir las complicaciones metabólicas y hemorrágicas, e interrumpir el embarazo a la brevedad posible, con todas las medidas que tiendan a proteger la sobrevivencia del niño. En los

casos menos graves y con menos de 32 semanas de embarazo, es posible administrar corticosteroides para acelerar la maduración pulmonar fetal antes de inducir el parto.

Síndrome de HELLP

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

El tratamiento de estas pacientes es el recomendado para el HGAO y la pre-eclampsia, con particular énfasis en la corrección inmediata de la anemia y de los trastornos de la coagulación, para lo cual es importante contar con la colaboración del hematólogo y la disponibilidad de distintos derivados de la sangre. La utilidad de los corticoesteroides (dexametasona) es una materia debatida.

Finalmente, recordemos que en una ***embarazada que presente una insuficiencia hepática fulminante***, especialmente si ello ocurre en el último trimestre o en el puerperio inmediato, corresponde discutir el diagnóstico diferencial entre el HGAO, la pre-eclampsia y las hepatitis agudas, virales o tóxicas, además del púrpura trombocitopénico trombótico y el síndrome hemolítico-urémico.

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. Existe un leve predominio de fetos con sexo masculino.
4. Aun cuando el cuadro clínico y de laboratorio inclinen el diagnóstico a una de estas enfermedades, es frecuente encontrar alteracio-

nes sobreimpuestas de alguna de las otras, particularmente la hipertensión arterial y los trastornos de la coagulación.

Referencias

- 1.- Riely C, Abell T. Gastrointestinal and liver problems in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am. WB Saunders Co., Phil, USA, 1992.
- 2.- Reinus J, Riely C. Gastrointestinal and hepatic disorders in the pregnant patient. En Gastrointestinal and Liver Diseases. Sleisenger MY, Fordtran JS et al., Eds. 8ª ed. WB Saunders Co., Philadelphia, 2006.
- 3.- Rosene-Montella K, Keely K, Barbour L, Lee R. (Eds). Medical care of the pregnant patient. 2ª Ed. ACP Press, American College of Physicians, Philadelphia, 2008.
- 4.- Terrault N. Unique aspects of liver disease management in women. The Liver Meeting 2007. Best of the Liver Meeting lectures and abstracts: Hepatology update. En www.aasld.org (Conexión 15-1-2008).
- 5.- Hay J. Liver disease in pregnancy. Hepatology 2008; 47: 1067-76.

— INMUNOCOMPROMISO Y APARATO — DIGESTIVO

DR. RICARDO ESTELA PETIT

Las alteraciones de la inmunidad pueden ser primarias o adquiridas, las primeras, de aparición temprana, no tienen relevancia en el adulto. De las adquiridas tenemos las secundarias al uso de fármacos que inhiben la inmunidad, especialmente utilizadas en enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos y neoplasias; y las producidas por infecciones especialmente por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH).

Trasplante

En Chile, entre 1997 y 2005 el Fondo Nacional de Salud (FONASA), registra haber financiado 1.855 trasplantes renales y 211 hepáticos; y entre 1999-2005, 102 de médula ósea. Cifras que contribuyen con un número creciente de pacientes sometidos a drogas inmunosupresoras, cuyas características se reseñan a continuación:

Drogas inmunosupresoras en trasplante

Corticoides

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

Inhibidores de calcineurina (Ciclosporina A y Tacrolimus)

Fármacos no asociados con significativa leucopenia ni linfopenia, pero ciclosporina predispone a neumonías bacterianas y virales; y ambos fármacos a sepsis por hongos.

Antimetabolitos (Azatioprina y Micofenolato mofetil)

Algunas infecciones observadas con estos agentes son varicela diseminada, bacteremia y neumonía intersticial.

Inhibidores de target de rapamicina (Sirolimus y Everolimus)

Tienen acción sinérgica con ciclosporina, potenciando sus complicaciones infecciosas.

Anticuerpos antilinfocitarios

Rituximab puede causar hipogamaglobulinemia asociada a infecciones cuando se usa repetidamente o combinada con otros agentes quimioterapéuticos.

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

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

Otros actualmente en uso: anticuerpos antireceptores de IL-2 (Anti CD25). Daclizumab y Basiliximab.

Otros inmunosupresores y antineoplásicos

Metotrexato

En dosis bajas se han documentado infecciones respiratorias leves a moderadas, *H. zoster*, infección urinaria y celulitis. La adición de corticoides potencia estas infecciones. Con dosis mayores aumentan las enfermedades linfoproliferativas asociadas a virus Epstein-Barr.

Agentes alquilantes (Ciclofosfamida, Clorambucil y Melfalan)

Entre 4 y 15% de pacientes tratados desarrollan infecciones serias, siendo mayor el riesgo en quienes se vuelven neutropénicos y en casos que reciben simultáneamente corticoides. Las infecciones incluyen, sepsis, neumonía, infecciones de vías respiratorias altas, *H. zoster*, infecciones de partes blandas y gastroenteritis.

Inmunosupresión por infecciones

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

Inmunosupresión por infecciones no VIH

Muchos patógenos humanos han desarrollado medios para sobrevivir, a través de atacar el sistema inmune del huésped. En la mayoría de los casos, estos mecanismos son atingentes selectivamente al invasor y no producen una inmunosupresión generalizada. Menos

aún, por sí solos van a ser capaces de inducir un estado inmune que permita la aparición de agentes colonizadores de tubo digestivo, pero debemos tenerlos presentes, ya que asociados a otras condiciones como las observadas en el medio hospitalario (seniles, diabéticos, cirróticos e insuficientes renales), pudieran llegar a ser la causa de a lo menos una inexplicada candidiasis esofágica.

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

VIIH-SIDA

Un gran exponente de la inmunodeficiencia lo constituye el virus VIIH-SIDA, ya que no sólo tiene la más amplia gama de supresión inmunológica, sino que presenta el mayor espectro de manifestaciones en gastroenterología. De hecho, casi todos los pacientes con SIDA, han padecido o sufrirán síntomas gastrointestinales durante el curso de su enfermedad. Más aún, el diagnóstico de SIDA puede sospecharse, al identificar un patógeno gastrointestinal o una neoplasia.

Epidemiología

En Chile, los primeros casos se describen en 1984, y hasta el año 2005 se han notificado 15.870 casos de VIIH o SIDA.

Clínica

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

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

- Los síntomas y signos clínicos, aislados, muy rara vez serán claves para el diagnóstico.
- Las maniobras no invasivas, como el examen de deposiciones, deben preceder a las invasivas, y el paso a instancias diagnósticas mayores deberá estar definido por la severidad de los síntomas.
- Las infecciones múltiples son frecuentes.
- Algunos diagnósticos probables pueden predecirse, basados en el grado de inmunocompromiso. Como ejemplo, patógenos entéricos comunes, incluyendo virus, son causa probable de síntomas gastrointestinales en pacientes con CD4 menor que $200/\text{mm}^3$, mien-

tras que Citomegalovirus, hongos, *M. avium*, o protozoos (*Cryptosporidium* o microsporidios) son frecuentes en pacientes con CD4 menores de 100/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.

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

Odinofagia y disfagia

Estas molestias la padecen, al menos, un tercio de los pacientes con SIDA en el transcurso de su enfermedad y su incidencia aumenta con la progresión de la inmunodeficiencia. Si bien ni la historia ni el examen físico son suficientes para identificar la causa específica de sus molestias, algunas características pueden ser de utilidad. La presencia de exudado en la cavidad bucal puede ser predictiva de esofagitis por *Candida*, causa más común de disfagia en estos casos y es detectada por endoscopia en sobre 64% de pacientes sintomáticos.

Si la odinofagia es el síntoma principal, con o sin disfagia y en ausencia de exudado oral, lo más probable se trate de una esofagitis ulcerativa, cuya etiología puede corresponder a *Herpes simplex*, Citomegalovirus o VIH (inusual).

El diagnóstico de estas afecciones se basa en el estudio endoscópico y biopsico. Sin embargo, especialmente en pacientes con exudado oral, se puede efectuar un tratamiento empírico con fluconazol. Estudios han demostrado que en 77% de los pacientes en que fracasó la terapia empírica, la endoscopia mostró que tenían úlceras esofágicas.

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

Candidiasis en pacientes no SIDA

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

Existen dos formas principales de CO, la seudomembranosa (más común), con placas en la mucosa bucal, paladar, lengua o faringe; y la forma atrófica, también llamada estomatitis dental y se localiza bajo las prótesis dentales, caracterizadas por eritema, sin placas.

También puede producirse queilitis o perleche, una figuración en un ángulo de los labios; mientras que los pacientes con prótesis dental, a menudo sienten dolor al ponérsela. El tratamiento de elección es local con dosis de 200.000 UI de nistatina por 4 veces al día.

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

Diarrea

Aunque raramente diagnóstica, una historia cuidadosa puede ayudar a precisar la porción del tracto gastrointestinal más intensamente comprometido. Factor crítico en la investigación clínica de los pacientes con SIDA es el recuento de CD4, historia de uso reciente de antibióticos y establecer si la diarrea es aguda o crónica.

Algunas claves que pueden ser de utilidad:

- Cólicos de la región alta o media del abdomen, con bazuqueo y náuseas sugieren compromiso gástrico, de intestino delgado o ambos, más común en *M. avium*, *Cryptosporidium* e *I. belli*.
- Diarrea acuosa intensa con tendencia a la deshidratación, alteraciones electrolíticas y pérdida de peso, sugieren cryptosporidiosis.
- Hematoquezia y cólicos de abdomen inferior, generalmente indican infección colónica causada por: Citomegalovirus, *C. difficile*, *Shigella* o *Campylobacter*. El tenesmo es propio de la colitis bacteriana.
- Pérdida de peso acompañando de diarrea crónica es sugerente de infecciones oportunistas.

En el examen físico, la presencia de fiebre, adenopatías periféricas, hepatoesplenomegalia y sensibilidad abdominal, deben hacer sospechar el SIDA. Debe evaluarse cuidadosamente el estado nutricional y el grado de deshidratación.

Los exámenes básicos para iniciar el estudio son leucocitos fecales, coprocultivo, parasitológico seriado de deposiciones complementado con Ziehl Neelsen. Si esos exámenes son normales, el segundo paso

son cultivos especiales de deposiciones (*Yersinia*, *Campylobacter*) y búsqueda de toxina de *C. difficile*.

La primera etapa puede repetirse antes de continuar con exámenes invasivos, si no se logra obtener el diagnóstico en etapa anterior, se recomienda continuar con la colonoscopia larga con biopsias, aún en presencia de mucosa normal.

Si la evaluación del tracto inferior no es concluyente o clínicamente la diarrea es del tipo alta, la endoscopia del tracto digestivo superior con biopsias es de utilidad, especialmente en infecciones como cryptosporidiosis, isosporosis o microsporidiosis. La tomografía axial computada puede ayudar al mostrar colitis, adenopatías abdominales, enfermedad hepática o biliar.

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

Patología específica por citomegalovirus (CMV)

El tratamiento antiretroviral ha cambiado notablemente el pronóstico de los pacientes con SIDA, con una importante caída de la mortalidad. Los sitios más comunes de compromiso gastrointestinal de CMV son el esófago y el colon.

Esofagitis: Se presenta con fiebre, odinofagia y náuseas, se acompaña ocasionalmente de dolor quemante retroesternal. Endoscópicamente es posible observar múltiples úlceras a nivel del esfínter esofágico inferior, pero también se describe la esofagitis difusa.

Gastritis: Presenta dolor quemante retroesternal o epigástrico. La hemorragia digestiva por CMV a este nivel es una condición rara.

Enteritis: Representa el 4% de las infecciones por CMV del tubo digestivo y se manifiesta clínicamente por dolor abdominal y diarrea. Hay comunicaciones aisladas de dispepsia y perforación de íleon.

Colitis: Segunda manifestación más común de órgano blanco después de la retinitis por CMV. Se asocia a fiebre, pérdida de peso, anorexia, compromiso del estado general y dolor abdominal. La diarrea acuosa es explosiva, pudiendo ser esporádica. Los síntomas que sugieren compromiso de colon más distal incluyen diarrea frecuente de bajo volumen, tenesmo y hematoquezia. Puede producirse complicaciones graves como hemorragia extensa y perforación.

La tríada de síntomas cardinales, úlceras mucosas e histología con destrucción de tejido y presencia de cuerpos de inclusión, permite un diagnóstico de alta certeza de enfermedad digestiva por CMV.

Síntomas anorectales

Las enfermedades anorectales son frecuentes en pacientes con SIDA tanto homosexuales como bisexuales. Son hallazgos comunes en esta población los abscesos perirectales, fístulas anales, ulceraciones inespecíficas y proctitis infecciosa. En etapas tardías del SIDA la causa más común de ulceraciones es *H. simplex*, sin embargo, también se presentan linfomas y ulceraciones por CMV, tuberculosis o histoplasmosis.

Los síntomas como pérdida de peso, fiebre, fatigabilidad y sudoración nocturna, aumentan la posibilidad de una neoplasia o una infección oportunista anorectal.

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

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

Afecciones neoplásicas

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

Cáncer anal

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

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

Sarcoma de Kaposi (SK)

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

- a) Clásica, que corresponde a lesiones cutáneas proliferativas que afectan principalmente a hombre de tercera edad del Mediterráneo y de origen judío;
- b) Africana, particular del área ecuatorial de África, especialmente en la región del sub-Sahara. No está asociado a inmunodeficiencia;
- c) Asociada a trasplante de órganos, a menudo como consecuencia de transmisión de KSHV a través del injerto a un huésped inmunocomprometido y
- d) Epidémica o SK asociado a SIDA. Es el tumor más frecuente en infectados con VIH. En USA, es 20.000 veces más común que en la población general y 300 veces más frecuente que en otros inmunosuprimidos. Tiene un curso clínico variable desde una enfermedad mínima, presentándose como un hallazgo incidental, a un crecimiento explosivo originando morbilidad y mortalidad significativa. El compromiso de la piel es característico, pero las manifestaciones extracutáneas son frecuentes, siendo las más importantes las de la cavidad bucal, tubo digestivo y tracto respiratorio.

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

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

El examen de hemorragias ocultas es un excelente método para investigar el compromiso gastrointestinal, y de ser positivo, efectuar

estudio al igual que en pacientes con síntomas gastrointestinales. Las lesiones de Kaposi, en general, son fácilmente reconocibles por el endoscopista, por tratarse de nódulos hemorrágicos, ya sea aislados o confluentes ubicados en cualquier porción del tubo digestivo.

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

Colangiopatía asociada a SIDA

Síndrome de obstrucción biliar que se produce por una infección asociada a estrechez del tracto biliar en pacientes con recuento de CD4 menores de 100/mm³.

Si bien *Cryptosporidium* es el patógeno más frecuentemente asociado, también se ha relacionado con CMV, *Isospora*, microsporidios y *Cyclospora*. La vía biliar intrahepática es la más comprometida. Los síntomas son dolor epigástrico e hipocondrio derecho y diarrea. Fiebre e ictericia son menos comunes. La intensidad del dolor abdominal es proporcional a la intensidad de la obstrucción, es así como dolor abdominal muy intenso es señal de estenosis papilar.

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

Tratamiento

Patología esofágica

Ya hemos mencionado a los azoles como terapia de la candidiasis esofágica, siendo fluconazol el más efectivo. La terapia empírica es fluconazol en dosis de carga de 200 mg, seguida de 100 mg /día por 14 a 21 días. Esta terapia debe ser objeto de seguimiento y si a las 72 h hay persistencia de síntomas, el paciente debe ser sometido a endoscopia. En pacientes con evidencias de refractariedad al tratamiento después de una semana, puede utilizarse terapia alternativa con voriconazol, posaconazol por vía oral, o por vía intravenosa equinocandinas, tales como capsosungina, micafungina, o anidulafungina o finalmente, anfotericina B.

Aunque itraconazol en solución (200 mg/día), es tan efectivo como fluconazol, no debería usarse porque produce náuseas en 10% de los pacientes; en comprimidos, de mejor tolerancia, tiene absorción variable, es más tóxico y por ser un potente inhibidor de citocromo P450, incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas.

La infección esofágica por *H. simplex* en inmunocomprometidos debe tratarse con aciclovir 400 mg por boca (si ello es posible), 5 veces al día entre dos y tres semanas. En caso de terapia intravenosa debe dosificarse a razón de 5 mg/kg cada 8 horas por 7 a 14 días. En cepas resistentes se puede utilizar vía oral valaciclovir o famciclovir. Para terapia intravenosa se recomienda foscarnet.

El compromiso esofágico por CMV se trata con ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h por dos a tres semanas o foscarnet 90 mg/kg por dos semanas. Ante falla en la respuesta a alguno de los fármacos, deberían recibir terapia combinada. Ante el fracaso de la terapia combinada utilizar cidofovir asociado a probenecid.

Estos fármacos requieren de manejo cuidadoso por una serie de efectos colaterales renales.

Diarrea

Se recomienda ciprofloxacino para salmonelosis, shigellosis, campylobacteriosis y yersiniosis. Revisar los capítulos correspondientes para tratar *C. difficile* y las infecciones parasitarias.

Terapia de compromiso intestinal por CMV

Se recomienda ganciclovir (5 mg/kg dos veces al día) más que foscarnet (90 mg/kg dos veces al día), a excepción de que exista trombocitopenia previa, por períodos que van de 3 a 6 semanas dependiendo de la respuesta individual.

Se ha desarrollado terapia oral con valganciclovir en dosis de 900 mg/día que alcanza niveles en plasma de ganciclovir comparables a la terapia intravenosa.

Aunque la simultaneidad de iniciar terapia antiretroviral con tratamiento anti CMV ha producido complicaciones como retinitis, no hay evidencias similares en el compromiso digestivo.

En la era post terapia antiretroviral no existe evidencia que sea necesaria terapia de mantención para CMV y de ser necesaria puede utilizarse valganciclovir oral que es bien tolerada.

La terapia con ganciclovir requiere monitoreo hematológico frecuente y en caso de producirse caída de alguna de las series, debe utilizarse foscarnet. Una alternativa es cidofovir, pero con serios riesgos de toxicidad renal.

Sarcoma de Kaposi

Las opciones terapéuticas dependen del tumor (extensión y tasa de crecimiento), de la carga viral VIH y del recuento de CD4 del hués-

ped. Algunas opciones terapéuticas son: terapia antiretroviral intensiva, laserterapia local, aplicaciones intralesionales de drogas citotáticas, radioterapia, y quimioterapia con antraciclinas liposomales, paclitaxel y vinorelbina. El pronóstico depende solamente de la condición inmune del paciente.

Colangiopatía asociada a SIDA

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

Adicionalmente, se puede recomendar el uso de ácido ursodesoxicólico en pacientes con estenosis ductal intrahepática y alteración de pruebas de función hepática.

Referencias

- 1.- Programa de Prestaciones Complejas. Fondo Nacional de Salud. Chile. 2006. En www.minsal.cl (conexión 4-5-2008).
- 2.- Olivera-Martínez M.A. Avances en inmunosupresión en trasplante hepático. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 237-43.
- 3.- Shay K, Truhlar M, Renner R. Oropharyngeal candidiasis in the older patient. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 863-70.
- 4.- Evolución del VIH-SIDA Chile, 1986-2005. Departamento de Epidemiología. MINSAL. Octubre 2006. En www.minsal.cl (conexión 5-5-2008).
- 5.- Sánchez T, Brooks J, Sullivan P, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1621-7.
- 6.- Yust I, Fox Z, Burke M, et al. Retinal and extraocular cytomegalovirus end-organ disease in HIV-infected patients in Europe: a EuroSIDA study, 1994-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 550-9.
- 7.- Klausner J, Kohn R, Kent C. Etiology of clinical proctitis among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 300-2.
- 8.- Chen X, LaRusso N. Cryptosporidiosis and the pathogenesis of AIDS-cholangiopathy. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 277-89.
- 9.- Pappas P, Rex J, Sobel J, et al. Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

DRA. MARÍA TERESA VERGARA ALBARRACÍN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es uno de los desórdenes más frecuentes en la práctica clínica. Considerada como patología crónica, está relacionada con el flujo retrógrado del contenido gastroduodenal en el esófago u órganos adyacentes. Esto resulta en un variable espectro de síntomas, con o sin daño tisular. Actualmente, se reconoce que el reflujo que causa síntomas puede ser también débilmente ácido o gaseoso.

El concepto de la ERGE ha sufrido un cambio importante sobre la base de la distinción de fenotipos de la enfermedad, expresados en grupos bien definidos.

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

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

Epidemiología

La prevalencia en países occidentales es 15 a 25%, en cambio en Asia es menor de 5%.

La incidencia global de ERGE, menos estudiada, se ha calculado de 4,5-6 casos/10⁵ personas/año.

Factores de riesgo

Ambientales

- Tabaco: se ha confirmado una estrecha relación entre la aparición

de síntomas de ERGE y el inicio de este hábito, así como entre ex-fumadores y fumadores activos.

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

Demográficos

- Edad: se ha descrito que a mayor edad los síntomas son más leves, sin embargo, esto se ha asociado a la presencia de esofagitis más severa.
- Género: se ha observado similar prevalencia de pirosis en hombres y mujeres. Estudio endoscópicos muestran que el sexo masculino sería un factor de riesgo para esofagitis.
- Obesidad: un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25, se ha asociado con 2,5 a 3 veces más ERGE. El mecanismo causal para esta relación es desconocido.

Genéticos

- Trabajos en población pediátrica sugieren una alta concordancia en la prevalencia de la ERGE entre gemelos homocigotos (42%) vs heterocigotos (26%). Se ha descrito un locus en el cromosoma 13 relacionado con ERGE que no ha sido confirmado en adultos.

Helicobacter pylori (Hp): Estudios observacionales han confirmado que existe un efecto protector del Hp en ERGE. Se debería a gastritis inducida por Hp, la que al envolver el cuerpo y el antro gástrico, disminuye la masa de células parietales, reduce la secreción gástrica y eleva el pH gástrico. Sin embargo, estudios recientes no han podido encontrar una asociación entre ambos procesos.

Fisiopatología

La mantención del RGE dentro de límites fisiológicos se logra mediante la interacción de múltiples factores, que mantienen un equilibrio en la frecuencia, cantidad, y agresividad del material refluido, así como el tiempo que éste permanece en contacto con la mucosa

esofágica. La ERGE surge como consecuencia de un desequilibrio a favor de los factores considerados como promotores sobre los protectores. El factor más importante de la barrera anti-reflujo es el EEI.

Se han descrito tres mecanismos patogénicas responsables de la incompetencia de la unión gastroesofágica:

- Hipotonía del EEI.
- Relajaciones transitorias e inapropiadas del EEI.
- Hipotonía relativa del EEI frente a los aumentos de la presión intra-abdominal (hernia hiatal).

Presentación clínica

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

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

Muchos pacientes que padecen ERGE son asintomáticos; se observa especialmente en personas mayores, probablemente por la reducción de la acidez gástrica, la infección crónica por Hp o disminución de la percepción del dolor.

Exámenes diagnósticos

Endoscopia

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

Esofagitis. Clasificación endoscópica de Los Ángeles

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

Biopsia de esófago

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

La microscopia electrónica de las biopsias esofágicas sugiere que la presencia de dilatación de los espacios intercelulares puede ser un marcador temprano de injuria tisular, cuando la endoscopia aún permanece normal.

Monitorización del pH esofágico

Es el test estándar para establecer reflujo patológico. Los episodios de reflujo ácido son definidos por una caída del pH bajo 4. El límite máximo normal del tiempo total con pH bajo 4 es de 4-5,5%. La sensibilidad del pH de 24 h, en presencia de esofagitis moderada a severa se aproxima a 90%, con especificidad de 85-100%. Se puede detectar valor de exposición al ácido normal hasta en la tercera parte de los pacientes con enfermedad por reflujo y endoscopia normal.

Las indicaciones clínicas del test incluyen:

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

Actualmente se cuenta con dos avances tecnológicos:

- El registro de pH sin cable (cápsula Bravo) que permite al sensor mantenerse fijo en la mucosa, un registro prolongado igual o mayor a 48 h y menor incomodidad para el paciente.
- Combinación de la impedancia intraluminal multicanal con sensores de pH, para detectar reflujo ácido, débilmente ácido y no ácido. Podría ser útil en la evaluación de pacientes con síntomas típicos de reflujo resistentes a IBP, y tos crónica inexplicada.

Esofagograma con bario

Útil para detectar las complicaciones asociadas al reflujo gastroesofágico. Su sensibilidad para esofagitis moderada a severa es de 75-100%. En el caso de compromiso leve los resultados son erróneos.

Manometría esofágica

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

Su uso no está considerado en los pacientes con reflujo no complicado, ya que la mayoría presenta EEI con presión de reposo normal. Se recomienda realizar el examen antes de la cirugía anti-reflujo para excluir otras patologías como acalasia, esclerodermia y espasmo esofágico difuso que podrían empeorar tras la intervención. Estudios recientes apoyan que la evaluación del EEI y el cuerpo esofágico no predicen el resultado de la intervención ni tampoco su eficacia. La manometría combinada con impedanciometría han documentado que menos del 50% de los pacientes que tienen peristalsis inefectiva, muestran un deterioro significativo del tránsito del bolo esofágico.

Cintigrafía

Se indica rara vez en el estudio de la ERGE. Puede ser considerada cuando existe sospecha de aspiración pulmonar de contenido gástrico, cuando el estudio de pH no es tolerado o ante la sospecha de mal vaciamiento gástrico.

Detección de bilirrubina por espectrofotometría (Bilitec)

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

Test con inhibidores de bomba de protones

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

Tratamiento médico

- Cambio de estilo de vida

Constituye la primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad leve y como terapia adjunta en pacientes con IBP. Un estudio de casos controles demostró que sólo la elevación de la cabecera, el decúbito lateral izquierdo y la baja de peso estuvo asociado con la mejoría de la ERGE.

- Inhibidores de bomba de protones

Es el primer fármaco para el manejo de la enfermedad aguda y el tratamiento de mantención. Su eficacia es superior a los inhibidores H₂ de la histamina, por mantener el pH gástrico superior a 4 por 15-21 h, a diferencia de estos últimos que sólo lo logran por 8 horas.

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

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

Hasta fecha reciente se consideraba que la eficacia terapéutica de los IBP era similar. Trabajos randomizados muestran que 40 mg de esomeprazol es superior a omeprazol (20 mg) y lansoprazol (30 mg) en curar la esofagitis. Esta superioridad del esomeprazol está relacionada con la mayor biodisponibilidad y menor variabilidad entre pacientes.

Tratamiento de mantención

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

- Tratamiento continuo.
- Tratamiento discontinuo.

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

- Nuevos fármacos

Las nuevas drogas van a actuar dirigidamente en la relajación

transitoria del EEI. El único agente disponible para terapia oral es el baclofen (gama agonista) que en dosis de 10-20 mg, tres a cuatro veces por semana por más de un mes, reduce el ácido esofágico de 24 h y el reflujo de bilirrubina.

La dosis debe titularse lentamente por los efectos adversos.

Tratamiento endoscópico

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

Manejo quirúrgico de la ERGE no complicada

Indicaciones

- Pacientes que no responden satisfactoriamente al tratamiento médico, incluyendo aquellos con manifestaciones atípicas en los cuales el reflujo fue claramente demostrado.
- Pacientes menores de 40 años en terapia continua con IBP.
- Impedimento económico para seguir un tratamiento a largo plazo.

Un reciente análisis costo/eficacia no ha mostrado a 10 años que el tratamiento quirúrgico sea superior al tratamiento farmacológico.

El resultado del manejo quirúrgico por vía abierta o laparoscópica es totalmente dependiente de la experiencia del cirujano.

Complicación de la ERGE

Esófago de Barrett (EB)

El EB ha sido documentado al menos en 10-15% de los individuos con síntomas crónicos de reflujo gastroesofágico. El diagnóstico debe ser histológico y se ha definido por la existencia de metaplasia intestinal con presencia de células caliciformes. El riesgo de adenocarcinoma varía de 0,2 a 2,1% por año, lo cual representa una incidencia 30-125 veces mayor que la de la población general.

El EB requiere control con biopsias sistemáticas en los cuatro cuadrantes cada 1-2 cm (ideal 8 biopsias). La presencia y el grado de NIE (neoplasia intraepitelial) determinan el intervalo entre endoscopias. Si no existe NIE en dos endoscopias consecutivas (entre 3 y 6 meses) se recomienda control endoscópico en un período de 3 años. En NIE

de bajo grado se recomienda endoscopia anual. El hallazgo de NIE de alto grado requiere repetir la biopsia. Si se confirma por un segundo patólogo experto, se deben considerar tres opciones de manejo: seguimiento agresivo con endoscopia y biopsias cada 3 meses, terapia ablativa endoscópica o esofagectomía en pacientes sin co-morbilidad y en centros con gran experiencia.

El paciente con EB debe recibir tratamiento permanente con IBP, en dosis que sea necesaria para mantener el bloqueo completo de la acidez gástrica, confirmado por pH esofágico de 24 h. Con la información actual no existe evidencia convincente que alguna terapia médica o quirúrgica pueda inducir regresión del EB.

Referencias

- 1.- Moraes- Filho J, Cecconello I, Gama-Rodríguez J, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification and management. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 241-8.
- 2.- Knowles C, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease (NERD). *Gut* 2007 Dic13.
- 3.- Tutuian R, Castell D. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 230-6.
- 4.- Oleynikov D, Eubanks T, Oelschlager B, Pellegrini C. Total fundoplication is the operation of choice for patients with gastroesophageal reflux and defective peristalsis. *Surg Endosc* 2002; 16: 909-13.
- 5.- Numans M, Lau J, de Wit N, Bonis P. Short-term treatment with proton-pumps inhibitor as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-27.
- 6.- Kaltenbach T, Crockett S, Gerson L. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux diseases? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965-71.
- 7.- Falk G, Fennerty M, Rothstein R. AGA Institute technical review on the use of endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1315-36.
- 8.- Richter J. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 577-99.
- 9.- Cofré P, Cortés P, Espinosa R, et al. Esófago de Barrett. Consenso Nacional del Barrett (en prensa revista *Gastroenterología Latinoamericana*).

TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO

DRA. CLAUDIA DEFILIPPI GUERRA

Definición

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

Son relativamente infrecuentes en la población general y su prevalencia aumenta con la edad. 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, 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.

Clasificación

Según su etiología, los TME se han clasificado en primarios, en los cuales el trastorno motor del esófago es un fenómeno aislado, y en secundarios, cuando están asociados a una enfermedad sistémica como diabetes mellitus, enfermedades del tejido conectivo, esclerodermia, amiloidosis, enfermedad de Chagas, Parkinson, etc.

Clasificación de los trastornos motores primarios

Según el tipo de alteración manométrica detectada (Spechler y Castell).

Mecanismo	Inadecuada relajación del EEI	Contracciones incoordinadas	Hipercontracción	Hipocontracción
	Acalasia Desórdenes atípicos de la relajación	Espasmo difuso del esófago	Esófago en casacanueces EII hipertensivo aislado	Motilidad esofágica infecciosa

EII: Esfínter Esofágico Inferior

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). Es una enfermedad infrecuente, que afecta a ambos sexos, con una prevalencia menor de 1/10.000 y una incidencia entre 0,03 a 1/100.000 habitantes por año, según cifras internacionales.

Fisiopatología

Su causa primaria es desconocida. Existen datos que sugieren como posibles factores causales a componentes hereditarios, degenerativos, autoinmunes e infecciosos. Estos pacientes poseen una importante actividad inflamatoria a nivel del plexo mioentérico esofágico y una pérdida selectiva de las neuronas inhibitorias postganglionares, las que contienen óxido nítrico y péptido vasoactivo intestinal. Dado que la estimulación colinérgica normal no es contrarrestada, se genera una insuficiente relajación del EEI, en ciertas ocasiones un aumento de la presión del EEI y aperistalsis del cuerpo esofágico.

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

Manifestaciones clínicas

Disfagia para sólidos y líquidos asociada a regurgitación de comida y saliva. Los pacientes muchas veces realizan diversas maniobras (pararse o arquear el cuello) para tratar de vaciar efectivamente el

esófago. La regurgitación, que es más bien una pseudo-regurgitación (alimentos retenidos en esófago), comienza a ser un problema cuando la enfermedad progresa y el esófago se dilata. En ciertas ocasiones se presenta dolor torácico. Pueden existir síntomas respiratorios como tos o ahogos, especialmente en posición recostada, debido a la aspiración de alimentos retenidos en esófago; algunos pacientes pueden presentar baja de peso, aunque suele ser leve.

Diagnóstico

Se basa en elementos radiológicos, endoscópicos y manométricos.

	Manometría esofágica	Rx Esófago	Endoscopia digestiva alta
Característica típica	Aperistalsis esofágica. EEI que no relaja o lo hace mal (Presión residual > 8 mmHg) EEI hipertensivo.	Esófago dilatado que termina en forma de pico de pájaro, con bordes regulares. Esófago dilatado, con retención de columna de bario.	Esófago dilatado con comida retenida. Mucha veces es normal.
Relevancia clínica	Se requiere para establecer el diagnóstico.	Avala el diagnóstico.	Permite excluir una pseudoacalasia.

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.

1. *Dilatación neumática*: se coloca un balón a través del EEI el que se insufla a una presión adecuada para romper las fibras musculares del esfínter. Es una terapia efectiva por un tiempo prolongado (72% de éxito a 5 años plazo). Su principal riesgo es la perforación en el momento de la dilatación (3%).

2. *Cirugía*: miotomía anterior a través del EEI (miotomía de Heller), la cual puede ser realizada por vía laparoscópica. Es efectiva en aproximadamente 85% de los casos a 5 años plazo. Dado que puede acompañarse de reflujo gastroesofágico (RGE), frecuentemente se asocia a cirugía antirreflujo.

3. *Inyección de toxina botulínica*: Se inyectan 100 UI por vía endoscópica a nivel de la unión esófago-gástrica en los cuatro cuadrantes. Efectiva en aliviar los síntomas, aunque cerca de 50% de los

enfermos presenta recurrencia sintomática a los 6 meses. Se reserva habitualmente para pacientes mayores o en los cuales la dilatación o la cirugía están contraindicadas.

Espasmo difuso del esófago

Se caracteriza por una peristalsis normal, intermitentemente interrumpida por contracciones simultáneas. Desorden en general infrecuente. Su causa es desconocida y puede observarse a cualquier edad. Se ha sugerido que existe un defecto en la inhibición neural a lo largo del esófago, posiblemente en relación a una disminución del óxido nítrico.

Síntomas

Dolor torácico recurrente y disfagia. El dolor torácico es variable en cuanto a su frecuencia, intensidad y localización, a menudo es indistinguible de un *angor pectoris*, incluyendo la respuesta a nitroglicerina. El dolor puede relacionarse con la comida, rara vez con el ejercicio. La disfagia es intermitente, no progresiva, asociada a sólidos y líquidos y puede ser precipitada por stress, líquidos a temperaturas extremas o comer muy rápido.

Diagnóstico

	Manometría esofágica	Radiología
Característica típica	Contracciones simultáneas (> o igual a 20%) alternadas con contracciones peristálticas normales. Ondas de duración prolongada y varios peaks.	Presencia de actividad terciaria. Esófago con aspecto de tirabuzón o sacacorcho (no siempre presente).

Tratamiento

Controversial. Dado que entre 20-50% de los casos se asocia a RGE, éste debe ser tratado agresivamente cuando coexiste con esta patología. Relajantes de la musculatura lisa como nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y anticolinérgicos han sido utilizados con escasos resultados. El uso de antidepresivos (trazodona, imipramina) logra disminuir el dolor, aunque no se logra una mejoría de los cambios manométricos.

Esófago en casacanueces

Es el TME más frecuentemente diagnosticado en pacientes con dolor torácico no coronario. Se caracteriza por la presencia de con-

tracciones esofágicas de gran amplitud, por sobre dos desviaciones estándar los valores en sujetos normales.

Síntomas

El dolor torácico es el principal síntoma, la disfagia es relativamente infrecuente. La relación entre dolor torácico y alteraciones hipercontráctiles motoras del esófago aún está en discusión, dado que los pacientes rara vez presentan dolor durante la manometría, a pesar de los importantes hallazgos pesquisados y que se ha descrito resolución de los síntomas con algunos tratamientos que no modifican esta motilidad alterada.

Diagnóstico

Presencia a la manometría de contracciones peristálticas en esófago distal con una amplitud promedio mayor o igual a 180 mmHg.

Tratamiento

Similar al del espasmo difuso. Sus resultados no son del todo predecibles.

Referencias

- 1.- Richter J. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358: 823-8.
- 2.- Mittal R, Bhalla V. Oesophageal motor functions and its disorders. *Gut* 2004; 53: 1536-42.
- 3.- Nguyen N, Holloway R. Recent developments in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 478-84.
- 4.- Massey B. Esophageal motor and sensory disorders: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 553-75.
- 5.- Park W, Vaezi M. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterology* 2005; 100: 1404-14.
- 6.- Boeckxstaens G. Novel mechanism for impaired nitregeric relaxation in achalasia. *Gut* 2006; 55: 304-5.
- 7.- Pohl D, Tutuian R. Achalasia: an overview of diagnosis and treatment. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16: 297-303.
- 8.- Almansa C, Achem S. El espasmo esofágico difuso (EED). Conceptos prácticos sobre diagnóstico y tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72: 136-45.

CÁNCER DE ESÓFAGO

DRS. ITALO BRAGHETTO MIRANDA Y
RENÉ ESTAY GUTIÉRREZ

Introducción

El cáncer de esófago (CE) es uno de los tumores más agresivos, generalmente de diagnóstico tardío y con pobres resultados terapéuticos. En Estados Unidos, su frecuencia es de 1,5% de los tumores malignos y 7% de los carcinomas gastrointestinales. En Chile, constituye el 5º lugar de las neoplasias en el hombre y el 7º en la mujer, con una tasa de mortalidad global de 4,7 x 100.000 habitantes (5,5 y 3,8 para hombres y mujeres); y la zona más afectada es la IV Región (Ministerio de Salud, 2005).

Se distinguen dos tipos de tumor: el escamoso y el adenocarcinoma. El primero es el de mayor prevalencia en el mundo, con proporción mayor en hombres, de incidencia variable según la distribución geográfica (China, Irán, Uruguay y Sudáfrica) y también étnica (ej: los afroamericanos en Estados Unidos). Se relaciona con el tabaquismo, alcoholismo, consumo de alimentos calientes, acalasia y asociado a otras neoplasias de cabeza y cuello.

El adenocarcinoma de esófago ha aumentado de frecuencia en los países desarrollados, en Inglaterra y Estados Unidos ha desplazado al escamoso con relación de 60% *versus* 40%. Este ascenso tiene estrecha relación con el incremento del esófago de Barrett (EB), el que aumenta el riesgo de este cáncer entre 30 y 100 veces en comparación con la población normal. El EB no complicado tiene una mortalidad de 0,5%; la displasia de bajo grado tiene un 13% de posibilidad de progresar a displasia de alto grado o cáncer y en la displasia de alto grado la posibilidad de progresar a cáncer es de 30%.

En la tabla 1 se resumen los factores etiopatogénicos del CE.

Clínica

Es un tumor que se manifiesta entre la sexta o séptima década de la vida, por lo general da síntomas en etapas avanzadas, habitualmente cuando el compromiso es transmural, lo característico es la disfagia, síntoma tardío, presente cuando el lumen esofágico se ha reducido a 12 mm o menos. Muchos enfermos consultan después de largo tiem-

Tabla 1.

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

po con disfagia o afagia, y es habitual la pérdida de peso. Síntomas menos frecuentes son el dolor retroesternal y la anemia. La tos se relaciona con compromiso de vía aérea que incluso puede originar una fístula. El compromiso del nervio recurrente se presenta con disfonía. Los síntomas del cáncer incipiente como dolor o molestia retroesternal, retención de alimentos y sensación de ardor son inespecíficos, y generalmente pasan inadvertidos.

Diagnóstico

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

Endoscopia y biopsia

Es el examen de elección, que requiere de entrenamiento endoscópico para las lesiones precoces, con el fin de detectar displasia o neoplasia intraepitelial, que se manifiesta en 81% como zonas friables o eritemas, zonas planas o nodulares y erosiones. Estas lesiones pueden pasar desapercibidas en un examen no cuidadoso. En los grupos de riesgo para CE pavimentoso se recomienda la tinción con lugol al 1,5% para dirigir la toma de biopsias, el epitelio esofágico normal es rico en glicógeno, el cual se pierde en caso de displasia, neoplasia, metaplasia, erosiones y atrofia. Recientemente NBI (imagen de banda

angosta) o el FICE (cromoendoscopia inteligente de Fujinon) permiten la cromoendoscopia electrónica y magnificación, evitando reacciones alérgicas a tinción y explora los puntos ciegos en esófago superior.

Histología

En el mundo, el 60% de los CE se ubican en el tercio medio del esófago, el 20% en el tercio inferior y el resto en el tercio superior (región cervical). En occidente, sin embargo, los tumores inferiores son un poco más frecuentes. El escamoso es el más frecuente, con cifras cercanas al 90% de CE; 60% de tipo exofítico, 25% ulcerado y 15% infiltrante.

El adenocarcinoma, originado en mucosa gástrica heterotópica o en EB, tiende a invadir rápidamente la pared esofágica y a dar de inmediato metástasis ganglionares.

Los sarcomas representan el 1% de los CE.

Radiología doble contraste

En nuestro medio diagnostica lesiones avanzadas, permite hacer diagnóstico diferencial con acalasia y estenosis benigna. El hallazgo más frecuente es una masa luminal, también se ven tumores tipo cascada de manzana, lesiones estenosantes alargadas o bien, ulceradas.

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

Clasificación

Esquemáticamente el esófago ha sido dividido en tres regiones: cervical, torácica y abdominal. El cervical se extiende desde el esfínter cricofaríngeo hasta el manubrio esternal. El torácico se subdivide en: tercio superior, hasta el arco aórtico, otro tercio hasta la vena pulmonar inferior y el inferior hasta el esfínter esofágico inferior, incluyendo, por lo tanto, el esófago abdominal.

La importancia de esta clasificación radica en que la extensión del tumor primario es variable según el segmento comprometido. Los segmentos cervical y tercio superior torácico, invaden hacia la tráquea y

el nervio recurrente; en el tercio medio torácico puede existir compromiso aórtico, de carina y de bronquios fuente, y en el tercio inferior se pueden invadir fascia prevertebral, aorta descendente y diafragma. Actualmente, sin embargo se prefiere simplemente dividir en tumores supracarinales o infracarinales para efectos de decidir el abordaje quirúrgico por vía toracotomía, toracoscópica y por vía transhiatal.

Métodos de estudio para la estadificación

La endoscopia y la radiología convencional proporcionan el diagnóstico, el que debe complementarse con una estadificación del tumor, antes de cualquier tratamiento.

El estadiaje correcto sirve para la elección del tratamiento, para el pronóstico y para la interpretación y discusión científica de los resultados. Los métodos para el estadiaje de un CE deben estar disponibles, ser precisos y de bajo costo. Por lo tanto, se basa en endoscopia, radiología tórax y esófago doble contraste y tomografía axial computarizada (TAC).

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

1. Tomografía axial computarizada

Es el método más frecuentemente usado, fácilmente disponible, no invasivo y relativamente barato, permite la determinación tanto del tamaño tumoral, estudio de metástasis en linfonodos y a distancia (TNM). Casi el 50% de los casos tienen enfermedad avanzada irresecable. Este método permite el estudio de metástasis a nivel torácico y abdominal, pero persiste la dificultad con las menores de 1 cm. Estudios comparando TAC con PET (tomografía por emisión de positrones), este método diagnosticó metástasis no detectadas entre 15-20%. Entre 30-40% de pacientes sometidos a resección esofágica probablemente tengan enfermedad metastásica oculta al momento de la cirugía, lo que se asocia a recurrencia precoz. El TAC permite definir la extensión del CE hacia el mediastino, y es diagnóstico de compromiso ganglionar y de la vía aérea. Facilita visualizar planos grasos de clivaje en todo el contorno esofágico del tumor, importante para su tratamiento futuro. Este método no permite un diagnóstico de la infiltración por planos de la pared esofágica, pero sí nos da el diagnóstico de los planos de separación entre aorta o vía aérea en relación al tumor. En definitiva, es una herramienta válida para el diagnóstico de com-

promiso nodal y de metástasis a distancia, su precisión diagnóstica es cercana al 70%. El rol de TAC en precisar el estado TNM se verá mejorado por la ultrasonografía endoscópica y PET.

2. Radiografía de tórax

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

3. Broncoscopia

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

4. Ecotomografía abdominal

Identifica metástasis hepáticas y ganglios abdominales.

5. Endosonografía o ultrasonografía endoscópica (USE)

Tiene la capacidad de diagnosticar el compromiso de los planos de la pared esofágica como también de los tejidos vecinos, apoyando en la evaluación y el estadiaje de los pacientes con CE. Tiene alta precisión el diagnóstico del compromiso linfonodal periesofágico, perigástrico y del tronco celiaco. La limitante es la dificultad de estudiar compromiso distal al tumor o cuando éste es estenosante y requiere de dilatación previa. Es un excelente método para diferenciar tumores precoces Tis y T1, mucosos y submucosos o entre T1 y T2; así como compromiso de ganglios vecinos y permite la toma de biopsia por punción.

La precisión diagnóstica de USE para estadio T:

T1	83,5%	16% sobreestadiados
T2	73%	10% subestadiados 17% sobreestadiados
T3	83%	5% subestadiados 6% sobreestadiados
T4	89%	11% subestadiados

Para el diagnóstico del compromiso nodal la precisión diagnóstica es de 84% y para enfermedad en etapa N1 es prácticamente 100%.

Se debe enfatizar que su rendimiento es dependiente de la localización y tamaño del nódulo. Así para el compromiso de ganglios celiacos la precisión diagnóstica es de 80%, con sensibilidad, especificidad

valor predictivo (+) y valor predictivo (-) de 89, 75, 86 y 79%, respectivamente.

Otro gran aporte de este método es la posibilidad de tomar biopsias transmurales de tumor periesofágico o celiacos, así como de lóbulo izquierdo del hígado. La precisión para la detección de compromiso neoplásico linfonodal mediante USE + biopsia es de 98%.

6. Tomografía de emisión de Positrones

Permite identificar áreas de metabolismo acelerado asociado a neoplasias. No tiene un rol en determinar el estadio T, pues no diferencia el compromiso de los planos como tampoco los ganglios comprometidos vecinos al tumor primario. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica para la detección de metástasis regionales es de 50, 94, 84% respectivamente, mejor que 15, 96 y 76% obtenidos con TAC. La mayor ventaja sobre la TAC es la detección de las metástasis a distancia: óseas, pulmonares, hepáticas y sistema nervioso central. Si bien desplazó a la cintigrafía ósea, su alto costo limita su uso.

Técnicas auxiliares y en estudio

Toracoscopia y laparoscopia

El uso de esta metodología fue introducida con el objetivo de confirmar histológicamente enfermedad oculta. Es posible de efectuar y mostrar utilidad en cerca del 70% de los pacientes, siendo posible confirmar metástasis nodales en 53%. La precisión diagnóstica de la toracoscopia o laparoscópica para detectar compromiso ganglionar es de 90%. Un estudio reciente permitió una clarificación en el estudio de pacientes sometidos precozmente a TAC y ultrasonografía en 30% de los casos, permitiendo la confirmación de metástasis nodales, hepáticas o peritoneales. En resumen, la toracoscopia/laparoscopia mejora la precisión diagnóstica, pero tiene la limitante de un procedimiento que requiere anestesia general por lo que el exacto rol de esta metodología requiere de mayor información y evaluación.

Marcadores moleculares

El estudio de marcadores moleculares en muestras de tejido tomado por vía mini-invasiva, hueso y suero podría tener un eventual uso en el estadiaje del CE. La presencia de micrometástasis detectada por este método podría indicar enfermedad avanzada no detectada por los otros métodos. Está en plena investigación y hasta el momento no existe disponible un marcador para estos fines.

Clasificación TNM

Tumor primario (T)

TX: Tumor primario no clasificable.

T0: No hay evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma *in situ*, tumor intraepitelial sin penetrar la membrana basal.

T1: Tumor invade la lámina propia o la submucosa.

T2: Tumor invade la muscularis propria.

T3: Tumor invade la túnica adventicia.

T4: Tumor invade las estructuras adyacentes.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales.

N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis a los ganglios linfáticos regionales.

Metástasis distante (M)

MX: No puede evaluarse metástasis distante.

M0: No hay metástasis distante.

M1: Metástasis distante de:

Tumores del esófago torácico inferior

M1a: Metástasis a los ganglios linfáticos celíacos.

M1b: Otras metástasis distantes.

Tumores del esófago torácico medio

M1a: No se aplica.

M1b: Metástasis a los ganglios linfáticos no regionales y/u otras metástasis distantes.

Tumores del esófago torácico superior

M1a: Metástasis a los ganglios linfáticos cervicales.

M1b: Otras metástasis distantes.

Estadificación del cáncer de esófago

Estadio 0: Tis, No, Mo.

Estadio I: T1, No, Mo.

Estadio IIa: T2, No, Mo.

T3, No, Mo.

Estadio IIb: T1, N1, Mo.

T2, N1, Mo.

Estadio III: T3, N1, M0.

T4, N0-1, M0.

Estadio IV: Cualquier T, cualquier N, M1.

Tratamiento

La cirugía es el tratamiento de elección para el CE cuando el enfermo es capaz de soportarla, el tumor es resecable y sin metástasis a distancia. Estas condiciones generalmente no se dan, ya que la enfermedad se diagnostica en estados avanzados en el contexto de pacientes añosos y con enfermedades concomitantes. Es frecuente encontrar pacientes con enfisema pulmonar, afecciones cardiovasculares, insuficiencia renal y daño hepático crónico.

Las metástasis del CE son precoces y frecuentes. Las metástasis ganglionares marcan el pronóstico de la enfermedad y son responsables de la recidiva: en tumores mucosos 0 a 3%, en submucosos 30 a 50% (superficial sm 0 a 30% y musculares 60 a 65%).

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

Estadio 0 y I, resecciones endoscópicas o cirugía

Tumores intraepiteliales, cáncer *in situ* o lesiones que comprometan hasta el primer tercio de la submucosa, diferenciadas, planas o elevadas de < de 2 cm, pueden ser manejados con mucosectomía, resecciones submucosas endoscópicas o cirugía. Las resecciones mucosas y submucosas requieren de una indicación precisa, alta experiencia del operador e instrumental adecuado.

Estadios I y IIa, cirugía exclusiva

En estadios más avanzados los tratamientos neoadyuvantes de quimioterapia o quimiorradioterapia han demostrado una mejor respuesta en el control local y regional de la enfermedad, reduciendo el tamaño tumoral, aumentando el porcentaje de tumores resecados y un mayor control de las metástasis a distancia.

Estadios IIb, comprende tumores mucosos o submucosos con compromiso ganglionar o tumores hasta la muscular propia con compromiso ganglionar. Es recomendable terapia neoadyuvante con quimioterapia o quimiorradioterapia seguida de cirugía.

Estadio III, tumores que comprometen hasta la adventicia o estructuras vecinas con compromiso ganglionar. En el caso del adenocarcinoma se recomienda terapia neoadyuvante de quimioterapia o quimiorradioterapia seguida de cirugía. En el caso de los carcinomas pavimentosos respondedores, la quimiorradioterapia sola es suficiente, se

ha demostrado una sobrevida similar a 5 años de los pacientes que recibieron quimiorradioterapia seguida de cirugía. Los pacientes con respuesta total son de 27% y parciales 22%. En caso de tumores no respondedores deben ser sometidos a cirugía.

Cirugía

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección y debe incluir un adecuado límite proximal y distal más remoción de los ganglios regionales. En los tumores del esófago inferior se incluye resección del cardias y de los ganglios del tronco celíaco. La resección esofágica puede efectuarse por vía transhiatal (video asistida o laparoscópica), indicada especialmente para tumores esofágicos inferiores. En caso de tumores de 1/3 medio o supracarinales de resección se puede efectuar por vía transtorácica abierta o toracoscópica. La reconstrucción postesofagectomía puede ser de dos tipos principales: Esófago-gastroanastomosis intratorácica especialmente para tumores del tercio medio inferior, con riesgo de fistula de 14% y alta mortalidad (cercana al 80%) cuando esta complicación ocurre en el mediastino. La otra es efectuar un ascenso del estómago tubulizado con esófago-gastroanastomosis a nivel cervical, con mayor incidencia de fistula anastomótica (38%), pero con escaso riesgo de mortalidad postoperatoria.

El 30-40% de los pacientes con CE son susceptibles de resección esofágica, la que generalmente resulta en una cirugía paliativa, con sobrevida a 5 años de 4 a 20%. La cirugía curativa, en tumores menores de 3 cm, sin invasión de la adventicia y sin ganglios (estadios I y II), tiene una sobrevida mejor. En cambio, en los estadios más avanzados (III - IV), la sobrevida total a 5 años de los resecados es 25%. El resto de los pacientes (70%) no tiene indicación de resección esofágica, ya sea por la extensión del tumor (> 5 cm), que compromete todo el lumen y pared esofágica, con invasión más allá de su adventicia; órganos vecinos, especialmente en aquellos tumores ubicados en el tercio medio, o bien por metástasis linfáticas a distancia o parenquimatosas, especial en pulmón.

Cirugía mínimamente invasiva en cáncer de esófago

La esofagectomía clásica por vía abierta se asocia a una significativa morbilidad (60-89%) y mortalidad entre 5-10%. Para disminuir estas cifras se ha sugerido el abordaje transhiatal con anastomosis a nivel cervical. En estudios recientemente publicados se determinan menos complicaciones respiratorias y menor mortalidad operatoria en la esofagectomía transhiatal. Sin embargo, otros trabajos muestran

prácticamente los mismos resultados en morbimortalidad y sobrevida postoperatorias. De acuerdo con estos reportes el abordaje transtorácico es la técnica de elección para tumores del tercio medio y superior, y el abordaje transhiatal es la técnica recomendable para cánceres ubicados en el tercio medio e inferior, infracarinales. La videoasistencia y la esofagectomía laparoscópica ofrecen un mejor control visual con mejor definición y precisión en la disección del mediastino, disminuyendo las complicaciones.

Las técnicas miniinvasivas, transtoracoscópicas o laparoscópicas provocan menor trauma del esófago mediastínico, en comparación con la disección manual a ciegas. Estas técnicas han disminuido las complicaciones, mejorando y acortando además el postoperatorio. La disección endoscópica por mediastinoscopio no ofrece un campo operatorio amplio, considerándose inapropiado para cáncer avanzado. Otros sugieren la vía laparoscópica para la disección esofágica y una laparotomía para la movilización y preparación del tubo gástrico, para luego practicar una esofagogastroanastomosis a nivel cervical a través de cervicotomía. Los resultados iniciales de estas técnicas han mostrado reducción significativa de la morbilidad respiratoria. El abordaje toracoscópico no ofrece ventajas comparativas en pacientes con cáncer de tercio inferior. Varios autores han publicado técnicas totalmente laparoscópicas para la esofagectomía y movilización gástrica. Por el momento creemos que esta técnica es posible de efectuar y aunque no puede considerarse una esofagectomía radical, puede ser la técnica de elección en pacientes con cáncer temprano o no avanzado, cáncer espinocelular infracarinal o adenocarcinoma del tercio inferior en pacientes con pobre función cardiorrespiratoria. Con la ayuda de la terapia multimodal (quimio y radioterapia) incluso se podría alcanzar los mismos resultados que con técnicas abiertas.

Linfadenectomía sistemática en cáncer de esófago

La eficacia de la disección ganglionar profiláctica en el tratamiento del CE es aún controversial. Algunos lo consideran benéfico para pacientes seleccionados y otros no le dan valor. Las publicaciones disponibles tienen fallas metodológicas, razón por la cual la controversia se mantiene y otro punto importante es el fundamento en el cual se basa la diseminación tumoral precoz. Con respecto a este punto una hipótesis es que las metástasis linfáticas resultan de la invasión tumoral relativamente precoz de la extensa red linfática submucosa esofágica. La aparición de metástasis por vía hematógena ocurre más

tardíamente en el curso de la diseminación linfática excepto en la situación de invasión tumoral vascular. En occidente, en el cual el diagnóstico es tardío, la posibilidad de infiltración vascular probablemente es mucho más frecuente, por lo tanto, la diseminación sistémica es la regla, lo que se puede afirmar basado en los resultados de la causa de muerte, en el cual aparecen metástasis por diseminación vascular más que linfática. Con este concepto entonces, la disección linfática tiene solamente valor diagnóstico y no debiera mejorar el pronóstico.

Objetivo de la disección linfática

Su objetivo es lograr una mejor documentación de las vías de diseminación y a la vez lograr mejores resultados en cuanto a supervivencia. Para esto es básico contar con una información precisa en cuanto a la etapa y profundidad del tumor, y el correcto examen respectivo de la localización e infiltración de los nodos linfáticos, para así sacar resultados válidos. Algunos piensan que el logro de una mejor supervivencia sin embargo, se ve entorpecida por una mayor morbilidad postoperatoria cuando se efectúa una técnica quirúrgica agresiva como es una disección ganglionar de 3 campos.

Se debería identificar cuales grupos de pacientes se pueden beneficiar con una técnica de disección ganglionar ampliada y para ello es necesario comparar las diferentes técnicas propuestas.

La quimioterapia en el cáncer avanzado con metástasis no muestra ventajas con respecto al mejor tratamiento médico, no mejora la calidad de vida ni la supervivencia.

Terapia Multimodal. Rol de la radioterapia, Quimioterapia y Cirugía

La radioterapia puede lograr paliación con respuesta objetiva en aproximadamente 50% de los casos; curación ha sido comunicada en pocos pacientes. La radioterapia y cirugía: algunos protocolos europeos han obtenido buenos resultados en pacientes en estadios IIb y III con radioterapia preoperatoria seguido de una nueva evaluación (re-estadaje) usando PET-scan y en aquellos pacientes que han respondido a este esquema seguir con un tratamiento quirúrgico resecativo.

Radioterapia, quimioterapia y cirugía: algunos protocolos han sido diseñados con la combinación de radioterapia, y luego con el uso de quimioterapia. Gran discusión existe aún sobre los diferentes esquemas

planteados, al parecer la quimiorradioterapia neoyuvante, podría mejorar la sobrevida a 5 años en grupos seleccionados de pacientes.

En nuestro país pocos grupos han efectuado algún tipo de terapia multimodal con resultados aún expectantes, sin que exista un consenso al respecto, dado que nuestros pacientes al parecer presentan peor estado general.

Tratamientos paliativos

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

Bypass quirúrgicos han quedado abandonados por las altas complicaciones que no se justifican por la corta sobrevida.

Gastrostomías endoscópicas son un buen método para mejorar la nutrición, sin embargo, la calidad de vida no mejora considerablemente, se prefiere en pacientes con sobrevida menor de dos meses o tumores difíciles de dilatar, ya sean por sus condiciones anatómicas o lejanía de los centros de endoscopia especializados. También son complemento de tratamientos con intención curativa en que se necesita mejorar el estado nutricional.

Las dilataciones con bujías o balones son un método rápido para mejorar la disfagia, es lo que generalmente está disponible. Sin embargo, su duración va de días hasta 2 semanas, se opta por este procedimiento en pacientes con expectativas de vida menores de 2 meses.

Terapias con láser, existen dos tipos: terapia fotodinámica y Nd:Yag, con buenos resultados, sin embargo, son de alto costo, operador dependiente (la primera menos que la segunda) y debe repetirse cada 4 a 6 semanas. La terapia fotodinámica tiene el gran problema de fotosensibilidad cutánea, poca disponibilidad y alto costo.

Las prótesis autoexpansibles son probablemente la mejor alternativa de tratamiento paliativo, una vez dilatado el paciente se puede colocar en forma segura, rápida y ambulatoria, logrando obtener un lumen entre 15 a 18 mm. Su costo es cada día más accesible y se justifica considerando la rápida y eficiente mejoría de la disfagia. Las complicaciones mayores, con compromiso vital (7,9%), son la perforación y la hemorragia. Y las menores (40%) como dolor, migración y obstrucción por alimentos o crecimiento tumoral en el lumen, son generalmente manejables por endoscopia. En caso de crecimiento tumoral intraprótesis, la alcoholización es una buena alternativa e incluso si las condiciones del paciente lo requiere, se puede colocar una

segunda prótesis. Existe un variado número de prótesis con características para cada tipo y ubicación de tumor.

Radioterapia intraluminal o braquiterapia, de resultados comparables con las prótesis, pero se requiere de una infraestructura compleja y operadores entrenados. Trabajos comparativos muestran ventajas en el control a largo plazo de la disfagia.

Referencias

- 1.- Braghetto I, Csendes A, Cornejo A, et al. Sobrevida de pacientes sometidos a esofagectomía total torácica por cáncer de esófago. Rev Méd Chile 2000; 128: 64-74.
- 2.- Reed C, Eloubeidi M. New techniques for staging esophageal cancer. Surg Clin North Am 2002; 82: 697-710.
- 3.- Buenaventura P, Luketich D. Surgical staging of esophageal cancer. Chest Surg Clin N Am 2000; 10: 487-97.
- 4.- Eloubeidi M, Wallace M, Reed C, et al. The utility of endoscopic ultrasound and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph nodes metastasis in patients with esophageal cancer a large simple experience. Gastrointest Endosc 2001; 54: 714-6.
- 5.- Kim K, Park S, Kim B, Lee K, Shim Y. Evaluation of lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography. Ann Thorac Surg 2001; 71: 290-4.
- 6.- Braghetto I, Cardemil G, Csendes A, et al. Open transthoracic or transhiatal esophagectomy *versus* minimally invasive esophagectomy in terms of morbidity, mortality and survival. Surg Endosc 2006; 20: 1681-6.
- 7.- Braghetto I, Cardemil G, Burdiles P. Esofagectomía miniinvasiva toracoscópica o laparoscópica. Rev Chil Cir 2005; 57: 118-20.
- 8.- Mariette C, Piessen G, Triboulet J. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. Lancet Oncol 2007; 8: 545-53.
- 9.- Homs M, Kuipers E, Siersema P. Palliative therapy. J Surg Oncol 2005; 92: 246-56.
- 10.- Gebski V, Burmeister B, Smithers B, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8: 226-34.

INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori*

DR. ANTONIO ROLLÁN RODRÍGUEZ

Introducción

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

Epidemiología

La Figura 1 muestra la frecuencia poblacional de la infección por *H. pylori* en todo el mundo. Un pequeño grupo de países, pertenecientes al mundo desarrollado, presenta frecuencias que oscilan entre 20 y 40%, mientras un gran grupo de países, pertenecientes al mundo en desarrollo, entre los que se cuenta Chile, presentan frecuencias entre 70 y 90%. Estas diferencias se relacionan con los niveles de saneamiento ambiental, hacinamiento y nivel socio-económico, que son los

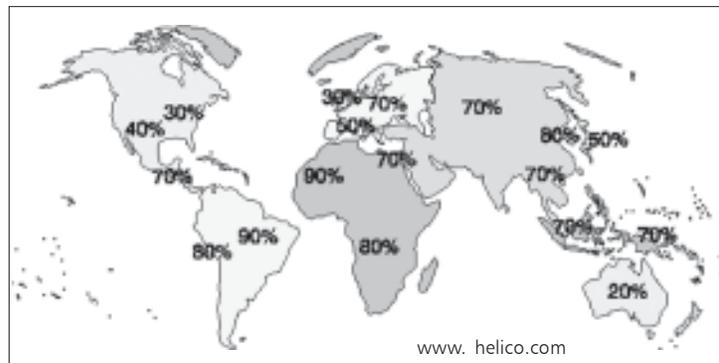


Figura 1. Prevalencia de la infección por *H. pylori*.

principales determinantes del riesgo de contraer la infección. Un reciente estudio epidemiológico poblacional en Chile mostró una frecuencia global de infección de $73 \pm 3\%$, con una frecuencia significativamente más alta en comunas con mayor frecuencia relativa de cáncer gástrico.

La transmisión de *H. pylori* parece ocurrir principalmente de persona a persona y no se ha identificado un reservorio ambiental significativo. La vía fecal-oral y la vía oro-oral o gastro-oral han sido involucradas y probablemente todas ellas son operativas en diversas circunstancias. La infección ocurre principalmente en la infancia y es rara en la edad adulta. Parecen existir diferencias significativas de acuerdo al nivel socio-económico. La diferencia más importante entre los países de alta y baja prevalencia es la intensidad con la que se transmite la infección en la infancia y adolescencia temprana. De allí en adelante la incidencia es similar entre ambos grupos de países.

La mayor parte las personas infectadas nunca desarrollará alguna consecuencia patológica clínicamente significativa, aunque todos ellos tienen gastritis histológica. Menos del 10% desarrollará una úlcera péptica (gástrica o duodenal) y menos del 1% un cáncer gástrico (adenocarcinoma o linfoma gástrico). Los determinantes precisos de una evolución tan diversa son objeto de intensa investigación. La infección por *H. pylori* se ha relacionado con patologías extradiagéticas, como aterosclerosis, rosácea y urticaria, aunque los datos epidemiológicos son, hasta ahora, inconsistentes.

Patogenia

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

Su rango de pH óptimo es entre 4,5 y 5,5, por lo que su ubicación más habitual es el antro gástrico, aunque puede extenderse a todo el estómago e incluso a zonas de metaplasia gástrica en el bulbo duodenal si las condiciones ambientales lo permiten, lo que tiene importancia en la patogenia de la úlcera duodenal.

H. pylori posee múltiples factores de virulencia, que promueven su supervivencia, permiten la colonización, inducen inflamación gástrica y probablemente determinan en parte las consecuencias de la infección. El gen *vacA*, altamente conservado y presente en la mayoría de las cepas, codifica una citotoxina vacuolizante (VacA), capaz de inducir la formación de vacuolas en numerosas células epiteliales. Posee regiones variables, como la región señal, que puede ser s1 (s1a, s1b, s1c) o s2, y la región media, que puede ser m1 o m2, lo que permite múltiples combinaciones alélicas, asociadas a diferencias en la producción de la citotoxina. Cepas que expresan el alelo s1 se asocian con úlcera péptica, mayor inflamación gástrica y mayor producción de citotoxina, comparado con cepas s2. Asimismo, las cepas s1/m1 producen más citotoxina que las cepas s1/m2. Otro factor de virulencia es la proteína CagA, codificada por el gen *cagA*, que es un marcador de una región de 40kb del genoma de *H. pylori* llamado “islote de patogenicidad” (PAI). El PAI codifica alrededor de 30 genes distintos, que modulan la respuesta inflamatoria local, la producción de citoquinas y las consecuencias de la infección a través de mecanismos no bien determinados. Existe correlación entre la presencia de *cagA* y el riesgo de úlcera péptica. Entre 80-95% de los pacientes ulcerosos o con cáncer gástrico están infectados por cepas de *H. pylori* CagA (+), pero la frecuencia de CagA (+) en la población general supera el 60%, lo que lo hace poco eficiente como único predictor de patología clínicamente significativa.

Dado que *H. pylori* no invade la mucosa, pero determina una importante reacción inflamatoria local, la evolución de esta respuesta inmune local y su regulación constituyen probablemente un elemento clave para determinar las consecuencias de la infección. Factores elaborados por la bacteria inducen la producción de interleuquina (IL)-8 por parte de células del epitelio gástrico, lo que contribuye al reclutamiento local de neutrófilos y a la activación de macrófagos, los que a su vez contribuyen al reclutamiento y activación de linfocitos a través de múltiples citoquinas. La respuesta inmune celular asociada a *H. pylori* es predominantemente a expensas de linfocitos T helper de tipo 1 (Th1), que se asocia a activación de macrófagos y citotoxicidad,

lo que parece ser clave en la generación del daño tisular y en la persistencia de la infección. Estudios en animales demuestran que una respuesta inmune local Th2, que se asocia a una inactivación de macrófagos y a la producción de anticuerpos específicos de la clase IgA, se acompaña de la desaparición de la infección.

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

Una mejor comprensión de los factores involucrados en la regulación de la respuesta inmune mucosa permitirá generar nuevas medidas terapéuticas, incluyendo probablemente una vacuna efectiva.

Presentación clínica

La infección por *H. pylori* ocurre principalmente en la infancia y es generalmente asintomática. Casos aislados de infección experimental en adultos demuestran que la infección inicial puede asociarse a una dispepsia significativa, con dolor abdominal, náuseas y halitosis, pero en la mayor parte de los casos la infección inicial pasa desapercibida. La evolución posterior, caracterizada histológicamente por la presencia de gastritis persistente, es también asintomática en la mayoría de los casos. Las posibilidades evolutivas de la infección por *H. pylori* se resumen en la Figura 2. Los síntomas dependen de la patología asociada.

Úlcera péptica y *H. pylori*

La infección por *H. pylori* está presente en 75-95% de los casos de úlcera duodenal (UD) y en 60-80% de los casos de úlcera gástrica (UG). Los números menores corresponden en general a la situación de países con baja prevalencia poblacional de la infección, mientras los números más altos a los de países con alta prevalencia. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) están presente como factor etiológico en la mayor parte de las úlceras no asociadas a *H. pylori*.

H. pylori induce cambios significativos en la fisiología del estómago, especialmente en la secreción de ácido. Aunque la mayor parte de los sujetos infectados presenta una secreción ácida normal, los pa-

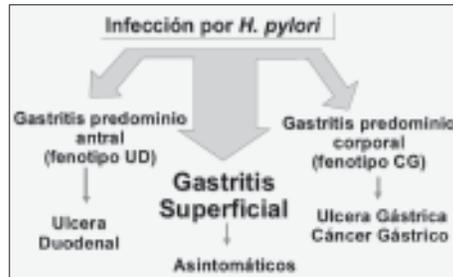


Figura 2. Historia natural de la infección por *H. pylori*: Correlación entre patología y presentación clínica.

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

La importancia etiológica de *H. pylori* en la génesis de la úlcera péptica gastroduodenal (UGD) se demuestra por el efecto de la erradicación sobre la historia natural de la enfermedad, marcada por una fuerte tendencia a la recurrencia (70% al año). La eliminación de *H. pylori* es tan efectiva como la terapia con antisecretores para lograr la cicatrización, pero muchísimo más efectiva para evitar la recurrencia. Diversos estudios, también en Chile, demuestran que, luego de la sola erradicación de *H. pylori*, sin terapia de mantención posterior, la recurrencia de la úlcera duodenal es de 5% al año y la frecuencia de complicaciones ulcerosas es prácticamente nula.

La erradicación de la infección por *H. pylori* constituye la terapia de elección en todo paciente con úlcera péptica, ya sea gástrica o duodenal, activa o inactiva, complicada o no complicada, con o sin antiinflamatorios (AINEs) intercurrentes.

Cáncer gástrico y H. pylori

La relación causal entre infección por *H. pylori* y adenocarcinoma gástrico fue oficialmente reconocida por la IARC (International Agency for Research on Cancer) en 1994, al calificar la bacteria como carcinógeno de tipo I (definitivo). Dos meta-análisis recientes muestran que los pacientes con serología positiva para *H. pylori* tienen un riesgo mayor que los no infectados de presentar un adenocarcinoma gástrico, con OR 1,96 (IC95% 1,32-2,78) y 2,04 (IC95% 1,69-2,45), respectivamente. La infección por *H. pylori* es un importante factor de riesgo, pero por sí solo no es suficiente para explicar el desarrollo de adenocarcinoma. El cáncer gástrico de tipo intestinal probablemente se desarrolla a través de múltiples etapas sucesivas, que comienzan con la gastritis crónica asociada a la infección por *H. pylori* y continúa con la gastritis crónica atrófica, la metaplasia intestinal, la displasia y el cáncer. Varios estudios demuestran que la atrofia gástrica se asocia a una disminución del nivel de vitamina C en el lumen gástrico. Esta disminución en la actividad antioxidante pudiera favorecer el daño oxidativo sobre el DNA, llevando al desarrollo de metaplasia intestinal, que se considera una lesión preneoplásica. *H. pylori* actúa en la etapa inicial de esta cadena de eventos, pero se necesitan múltiples otros factores ambientales concurrentes. En todo caso, estudios recientes concuerdan en que *H. pylori* explica entre 70 y 90% del riesgo de cáncer gástrico de una población y recomiendan incluso la adopción de estrategias de erradicación a nivel poblacional con antibióticos, en países con alta frecuencia de cáncer gástrico e infección por *H. pylori* como Chile. La implementación práctica de esta recomendación es hipotética en la actualidad.

El linfoma primario gástrico es el linfoma extranodal más frecuente, aunque constituye sólo el 5% del total de los tumores gástricos. El linfoma gástrico MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) es una proliferación de células B de crecimiento lento y evolución indolente, que permanece localizado por años y que se asocia a infección por *H. pylori* en más del 85% de los casos. La mucosa gástrica normalmente no contiene tejido linfoide, pero este aparece luego de la infección por *H. pylori*, probablemente en casi todos los casos. Antígenos de *H. pylori* activan células T, que reclutan células plasmáticas y linfocitos B, los que se organizan formando folículos linfoides bien definidos. En algunos pacientes se produce una proliferación monoclonal de linfocitos B, que invaden y destruyen el tejido epitelial vecino (lesión linfoepitelial), constituyendo una neoplasia que inicialmente depende

de la estimulación por células T sensibles a antígenos de *H. pylori*, de modo que, en fases precoces, cuando el tumor está localizado, la erradicación de la infección se asocia a regresión completa del tumor. Ver capítulo correspondiente.

Dispepsia y H. pylori

El término dispepsia alude a un conjunto de síntomas digestivos, entre los que destaca el dolor o malestar epigástrico, plenitud precoz, flatulencia, náuseas y varios otros, que no cumplen criterios para un diagnóstico específico, como síndrome ulceroso, reflujo gastroesofágico o cáncer gástrico, y que tienen como criterio distintivo la localización predominantemente epigástrica de los síntomas. Constituye una de las causas más frecuentes de consulta tanto en atención primaria como en la consulta gastroenterológica. En nuestro medio, tanto médicos como pacientes frecuentemente denominan este síndrome como "gastritis", lo que es completamente inapropiado ya que existe poca evidencia que permita relacionar estos síntomas con la presencia de inflamación gástrica. Todo el estudio etiológico, que incluye generalmente una endoscopia digestiva alta, una ecotomografía abdominal y múltiples otros exámenes, resulta negativo en más del 60% de estos casos, que pueden ser calificados entonces como "dispepsia funcional". Dado que la infección por *H. pylori* afecta a 73% de nuestra población, no es sorprendente que en la mayor parte de estos pacientes se demuestre la presencia de la infección y la "gastritis" asociada. La mayoría de los estudios publicados demuestran que la erradicación de *H. pylori* se asocia a una mejoría sintomática en no más de un tercio de estos pacientes, lo que no es significativamente distinto de lo que se obtiene mediante antisecretores o el uso de placebo. Estudios aislados y un meta-análisis sugieren que la erradicación se asocia a una mejoría leve, pero significativamente mayor que con placebo, al menos en el corto plazo. La naturaleza cíclica de la actividad ulcerosa hace que una endoscopia normal no permita descartar con certeza una enfermedad ulcerosa en fase inactiva y es posible que el beneficio sintomático de la erradicación de *H. pylori* en pacientes dispépticos dependa en parte de contaminación inadvertida con ulcerosos no detectados. En un estudio con seguimiento más prolongado, esto ocurrió en 7%. Frente al caso individual, una clínica sugerente de úlcera o la presencia de erosiones antrales o duodenales, aún sin demostrar úlcera ni cicatriz, constituye una indicación razonable de erradicación, pero la experiencia clínica demuestra que la mayor

parte de los pacientes no se ve beneficiado. En nuestro medio, la indicación de erradicación puede verse apoyada por el beneficio adicional de disminuir el riesgo de cáncer gástrico.

AINEs y H. pylori

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

- La infección por *H. pylori* no modifica el riesgo de presentar síntomas digestivos (dispepsia) ni complicaciones (hemorragia o perforación) en usuarios crónicos de AINEs que no hayan presentado molestias después de 6 meses de uso.
- En pacientes sin AINEs previos, la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de desarrollar lesiones endoscópicas, especialmente duodenales, luego de 8 semanas de AINEs. La importancia clínica de estas lesiones es discutible.
- En pacientes con úlcera péptica, especialmente gástrica, asociada a AINEs, la presencia concomitante de *H. pylori* no parece influir negativamente e incluso pudiera aumentar la velocidad de curación de la úlcera al ser tratada con antiseoretos. Nuevamente, la importancia clínica de esta observación es discutible.
- En usuarios de aspirina® en mini dosis (75-100 mg), que han sangrado por UGD y que deben mantener el tratamiento, la erradicación de *H. pylori* es comparable al tratamiento de mantención con omeprazol en la prevención de nuevos episodios de hemorragia.
- En usuarios de AINEs en dosis terapéuticas, que han sangrado por UGD y que deben mantener el tratamiento, la erradicación de *H. pylori* es menos eficaz que la terapia con omeprazol en la prevención de nuevos episodios de hemorragia.

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

Diagnóstico

Los test diagnósticos para *H. pylori* pueden dividirse entre aquellos que requieren una endoscopia y biopsias (exámenes invasivos), que incluyen el test de ureasa rápido, el cultivo y la histología, y aquellos que no la requieren (exámenes no invasivos), incluyendo la detección de antígenos en deposiciones, la serología y el test de urea con carbono marcado (C¹⁴ o C¹³).

Sus características principales se resumen en la Tabla 1.

Tratamiento infección por *H. pylori*

Indicaciones de tratamiento

En todos los casos se requiere la confirmación de la presencia de la infección mediante algún test diagnóstico.

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

- UGD, activa o cicatrizada, con o sin complicaciones, con o sin AINEs intercurrentes.
- Linfoma MALT gástrico o duodenal (terapia única en MALT de bajo grado, con compromiso superficial de la pared del estómago).
- Adenocarcinoma gástrico sometido a gastrectomía parcial o terapia endoscópica.

Indicaciones más discutibles, pero generalmente aceptadas incluyen las siguientes:

- Antecedentes familiares (primer grado) de cáncer gástrico.

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

Test	Sens/ Espec (%)	Ventajas	Requisitos/ problemas	Utilidad principal
Ureasa rápido (Clo-Test®) (Hepy-Test®)	> 90/> 90	Bajo costo, rapidez, disponibilidad	Requiere endos- copia. No antibió- ticos ni omeprazol en mes previo Sangre disminuye sensibilidad	Diagnóstico en pacientes sintomá- ticos sometidos a endoscopia
Histología	> 90/> 90	Disponibilidad	Requiere endos- copia. No antibió- ticos ni omeprazol previo. Costo elevado	Diagnóstico en úlcera gástrica (tomar biopsias antrales). Test confirmatorio post test de ureasa.
Cultivo	50/100	Alta especifi- cidad. Evaluar susceptibilidad a antibióticos. Tipificación de cepas	Bajo rendimiento, costo elevado, lento. No dispo- nible en Chile (práctica clínica)	Orienta la elección de esquema an- tibiótico luego de fracaso terapéutico
Serología	80-90/80-90	No invasivo, bajo costo, rapidez, no influido por omeprazol o antibióticos	No asegura infección activa. Test comerciales poco confiables en poblaciones distintas a las originales	Estudios epide- miológicos. Diagnóstico en niños
Test Espiratorios (C ¹³ /C ¹⁴)	> 90/> 90	No invasivo, reproducibile	No antibióticos ni omeprazol en mes previo C ¹⁴ no en niños ni embarazadas. C ¹³ requiere comi- da de prueba	Elección para con- firmar erradicación, 4-6 semanas post tratamiento.
Antígeno en deposiciones	90/90	No invasivo, simple	Rendimiento no comprobado luego de trata- miento antibiótico	Diagnóstico inicial no invasivo Uso post trata- miento requiere más información

- Demostración de atrofia gástrica y/o metaplasia intestinal en una biopsia gástrica.
- Terapia prolongada con inhibidores de la bomba de protones.
- Dispepsia no investigada, sin signos clínicos de alarma, *H. pylori* (+).
- Dispepsia funcional, *H. pylori* (+).
- Previo a iniciar terapia crónica con AINEs.
- Test diagnóstico positivo para *H. pylori* (en cualquier paciente).

En el primer grupo la indicación de tratamiento es mandataria y el no hacerlo constituye un error médico grave. En el segundo grupo el beneficio es fundamentalmente epidemiológico, por lo que se sugiere una aproximación individualizada, discutiendo los riesgos y beneficios con el paciente individual.

Tratamiento de la infección por *H. pylori*

No existe aún la terapia ideal. La multiplicidad de esquemas empleados da cuenta de las dificultades en lograr un esquema que sea simultáneamente, costo-efectivo, seguro y aceptable por los pacientes.

Los esquemas más efectivos actualmente recomendados incluyen el uso de un bloqueador de la bomba de protones (IBP) o bismuto, asociado a dos o tres antibióticos, en dos tomas diarias, durante 7-14 días. Los esquemas de primera y segunda línea más recomendable se resumen en la Tabla 2. La eficacia de la terapia secuencial no ha sido comprobada en Chile.

Diversos estudios, incluyendo un meta-análisis, sugieren que la efectividad aumenta si la duración del tratamiento se prolonga por 14 días, en vez de 7 días. En caso de alergia a betalactámicos puede usarse terapia cuádruple. La tasa de erradicación esperable bordea el 85%, aunque ha tendido a la baja en todo el mundo y también en Chile. La sustitución de alguno de los antibióticos por metronidazol probablemente disminuye la efectividad, debido a la frecuencia de cepas resistentes. La causa más frecuente de falla del tratamiento es la resistencia a antibióticos y la no adherencia. Algunos grupos de pacientes son más difíciles de erradicar, entre los que se encuentran los fumadores y los con endoscopia normal (sin úlcera).

Tabla 2. Esquemas de tratamiento para erradicación de *H. pylori*

<p>Primera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia triple: IBP (omeprazol 20 mg; lansoprazol 30 mg; pantoprazol 40 mg) + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1g (todos c/12 h x 7-14 días) • Terapia cuádruple: Bismuto (240 mg c/6h) + IBP + tetraciclina 500 mg c/6 h + metronidazol 500 mg c/8 h (10-14 días) • Terapia secuencial (10 días): IBP + amoxicilina 1g c/12 h, días 1-5 y luego IBP + claritromicina 500 mg c/12 h + tinidazol 500 mg c/12 h días 5-10 <p>Segunda línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reemplazar ATB: metronidazol >> claritromicina >> amoxicilina • T. cuádruple o secuencial • T. triple "sustituida": levofloxacino, furazolidona
--

No es necesario prolongar la terapia con antisecretores más allá de dos semanas, ni siquiera cuando el paciente es portador de una UGD activa con o sin complicaciones, para no elevar innecesariamente el costo del tratamiento. La erradicación de la bacteria se asocia a la curación de la úlcera en > 95% de los casos.

Debe confirmarse la erradicación, al menos 4-6 semanas después de completado el tratamiento. Durante este período el paciente no debe recibir antibióticos ni bloqueadores de la bomba de protones.

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

- Re-evaluar la indicación de erradicación. Si la indicación es discutible, discutir con el paciente los riesgos y los beneficios. Como se señaló previamente, la efectividad del tratamiento es menor en los pacientes con dispepsia (endoscopia normal) y fumadores que en los pacientes con UGD.
- Chequear el esquema de tratamiento inicial empleado, la duración y la adherencia. Escoger la opción de retratamiento más efectiva posible, lo que implica reemplazar los dos antibióticos y tratar por 14 días (excepto en terapia cuádruple), siempre que sea posible.
- Si la terapia inicial fue inapropiada (sólo un antibiótico o duración menor a 7 días) o incluyó metronidazol: re-tratar con IBP + Claritromicina-amoxicilina (14 días) o terapia secuencial.
- Si la terapia inicial incluyó claritromicina: retratar con terapia cuádruple: subcitrate de bismuto 240 mg c/6 h, tetraciclina 500 mg c/6 h, metronidazol 500 mg c/8 h y omeprazol 20 mg (lansoprazol 30 mg) c/12 h por 10 días.
- Si no es posible reemplazar los dos antibióticos, debe preferirse el reemplazo de aquellos con mayor frecuencia de resistencia: metronidazol > claritromicina > amoxicilina.

Reinfección post tratamiento

La frecuencia de reinfección luego de un tratamiento efectivo es baja. En Chile alcanza aproximadamente 15% a 3 años y la mayoría corresponden a recurrencias dentro del primer año, probablemente debidas a fracaso del tratamiento inicial.

Referencias

- 1.- Rollán A. Erradicación de *H. pylori* en países en desarrollo. Revisión. Rev Méd Chile 1997; 125: 939-49.

- 2.- Rollán, A, Giancaspero, R, Fuster, F, et al. The long-term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 50-6.
- 3.- Rollán A, Giancaspero R, Acevedo C, Fuster F, Hola K. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal: un estudio de costo-beneficio. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 367-77.
- 4.- Harris, A. Dyspepsia and *Helicobacter pylori*: test, treat or investigate? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (Suppl 1): S31-5.
- 5.- Hawkey C, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELPNsAIDs study. *Helicobacter* eradication for lesion prevention. *Lancet* 1998; 352: 1016-21.
- 6.- Huang J, Sridhar S, Chen Y, Hunt R. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-79.
- 7.- Coelho L, León-Barúa R, Quigley E. Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2688-91.
- 8.- Ferreccio C, Rollán A, Harris P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 662-7.
- 9.- Fock K, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific Consensus guidelines on gastric prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 351-65.

ÚLCERA PÉPTICA

DRS. ALBERTO ESPINO ESPINO Y
ARNOLDO RIQUELME PÉREZ

Introducción

La úlcera péptica (UP) es una importante enfermedad que compromete el tracto gastrointestinal, principalmente al estómago y duodeno proximal. Su incidencia ha decrecido desde la última mitad del siglo XX, por una disminución de las tasas de infección por *H. pylori* y por el aumento del uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP); aunque sigue afectando a numerosas personas en todo el mundo, por el incremento del uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) asociado al envejecimiento de la población.

Definiciones

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

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

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

La úlcera duodenal (UD) ocurre mayoritariamente en la primera porción del duodeno (> 95%), y en 90% se localiza a 3 cm del píloro. Son histológicamente similares a UGs. Las úlceras duodenales (UDs) malignas son extremadamente raras (Tabla 2).

Tabla 1. Diferencias entre úlcera y erosión

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

Epidemiología

Aproximadamente 500.000 nuevos casos y 4 millones de recurrencias de UP ocurren en Estados Unidos (EEUU) cada año y 10% de los individuos en países occidentales desarrollarán una UP en algún momento de sus vidas. En 70% de los pacientes se presenta entre los 25 y 64 años. Se estiman 15.000 muertes por año como consecuencia de UP complicada. El costo anual directo e indirecto de la enfermedad son estimados en alrededor de 10 billones de dólares.

En Chile, contamos con información obtenida de un programa de pesquisa de cáncer gástrico en una población de alto riesgo, siendo evaluados con endoscopia digestiva alta 5.725 pacientes sintomáticos, de los cuales 83,6% presentó hallazgos endoscópicos benignos; 9,2% UG, 4,8% UD y 1,69% patología maligna. En 78,7% el test de ureasa fue positivo; en presencia de UG 81,5% y en UD 88,8%.

Tabla 2. Diferencias entre úlcera gástrica y úlcera duodenal

	Gástrica	Duodenal
Epidemiología	> Frecuencia en mujeres mayores	> Frecuencia en hombres jóvenes
Etiopatogenia	<i>H. pylori</i> (60-80%) AINEs (25%)	<i>H. pylori</i> (90-95%) AINEs (5%)
Presentación clínica	Síndrome ulceroso Baja de peso Anorexia	Síndrome ulceroso Vómito de retención
Complicaciones	Hemorragia digestiva	Hemorragia digestiva Perforación Estenosis
Estudio diagnóstico	Endoscopia Detección <i>H. pylori</i> Biopsias siempre (histología)	Endoscopia Detección <i>H. pylori</i>
Diagnóstico diferencial	Adenocarcinoma Linfoma	Linfoma (raro) Crohn duodenal (muy raro)
Seguimiento	Control endoscópico de cicatrización 8-12 semanas post-tratamiento. Biopsias.	Control clínico
Tratamiento	Eradicación <i>H. pylori</i> Suspensión AINEs Antisecretores	Eradicación <i>H. pylori</i> Suspensión AINEs Antisecretores

Fisiopatología

El denominador común final en la producción de una UP es la digestión ácido peptídica de la mucosa. De ahí la vigencia del antiguo refrán de Schwartz: "*no ácido, no úlcera*", lo que se demuestra en el hecho de que la UP se ubica exclusivamente en las vecindades de la mucosa productora de ácido y que la supresión ácida se asocia casi invariablemente a una rápida cicatrización de la úlcera (aunque recurra rápidamente al suspender la terapia). Es importante tener en claro que el ácido gástrico contribuye a la persistencia del daño de la mucosa, no a su generación. Además la mayoría de las personas secretan ácido y menos de 10% desarrollan úlcera. Clásicamente se ha considerado la úlcera como el resultado de un desbalance entre factores agresivos, que dañan la mucosa y factores defensivos, que tienden a protegerla o a estimular su regeneración. La UD parece depender más bien de

un aumento en los factores agresivos, mientras que la UGs depende de la disminución de los factores defensivos (Figura 1). Factores agresivos exógenos, tales como *H. pylori*, AINEs, alcohol y endógenos, tales como bilis, ácido y pepsina, pueden alterar las líneas de defensa, seguido de difusión retrógrada de hidrogeniones y subsecuente daño de la mucosa. Aunque las anormalidades de la mucosa están consistentemente presentes con la infección de *H. pylori* (gastritis crónica activa), y uso de AINEs (inhibición de prostaglandinas), una úlcera con manifestación clínica se desarrolla sólo en un pequeño número de pacientes. Los factores defensivos, tales como mucus, flujo sanguíneo mucoso, uniones intercelulares estrechas y restitución celular y epitelial, parecen prevenir el desarrollo de úlceras. Otros factores patogénicos a considerar son: altos niveles de secreción ácida, bajos niveles de secreción de bicarbonato de sodio, metaplasia gástrica y uso de tabaco.

Etiología

Las causas más comunes de úlcera péptica (Tabla 3) son la infección por *H. pylori*, uso de AINEs y uso asociado de otros fármacos como anticoagulantes y corticoides. Causas menos comunes son estrés fisiológico intenso (paciente crítico, gran quemado, trauma, sepsis o cirugía mayor), estados hipersecretorios (Ej: síndrome Zollinger-Ellison), neoplasias (carcinoma gástrico, linfomas), infecciones (Ej: virus del *Herpes simplex* tipo 1, Citomegalovirus) y enfermedades inflamatorias (Ej: enfermedad de Crohn).

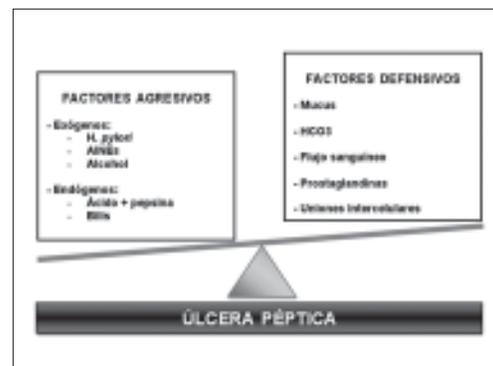


Figura 1. Fisiopatología de la úlcera péptica.

a) *Helicobacter pylori*

Hace más de 20 años que los australianos Marshall y Warren (Nobel en Fisiología y Medicina del 2005) aislaron y cultivaron en mucosa gástrica humana una bacteria espiralada gram negativa, conocida actualmente como *H. pylori*. Demostraron su rol en la gastritis crónica activa y en la UP. Este conocimiento generó una revolución paradigmática en el entendimiento y tratamiento de las patologías gástricas y duodenales tanto benignas como malignas.

Se ha determinado un mayor riesgo de desarrollar UP en infección por *H. pylori*, identificándose en 90-95% de las UD's y en 60-80% de las UG's. Sin embargo, la frecuencia poblacional de *H. pylori* en Chile es aproximadamente de 80%, de modo que la mayor parte de los infectados nunca desarrollará una úlcera. Esto depende probablemente de la interacción de factores dependientes de la bacteria (existen cepas "ulcerogénicas") y del huésped (edad de infección, tipo de respuesta inmune local y efecto de la infección sobre la secreción de ácido). Los mecanismos exactos por los que *H. pylori* se asocia a UP son desconocidos, pero no dependen de un daño directo, dado que se trata de un agente no invasivo. Altera la regulación de la secreción ácida, al aumentar la secreción antral de gastrina y disminuir la de somatostatina.

Tabla 3. Causas de úlcera péptica

Causas	Comentarios
<i>Comunes</i>	
Infección por <i>H. pylori</i>	60-95%
AINEs	5-20%
Otros fármacos	Asociado a factores de riesgo (ver Tabla 4) Anticoagulantes, corticoides, bifosfonatos, cloruro de potasio, agentes quimioterapéuticos (El: fluoracilo i.v.)
<i>Menos comunes</i>	
Estrés (vascular)	Paciente crítico, sepsis, gran quemado, politraumatizado, cirugía mayor
Neoplasias	Adenocarcinoma gástrico, linfomas
Estados hipersecretorios (Zollinger-Ellison, mastocitosis sistémica, hiperplasia antral de células-G, síndrome de antro retenido y leucemias basofílicas)	Múltiples úlceras (Esofágo, estómago, duodeno y yeyuno)
Infecciosas	Virus del <i>Herpes simplex</i> 1 (HVS-1), Citomegalovirus
Inflamatorias	Enfermedad de Crohn

Otros mecanismos potencialmente involucrados son el tipo de respuesta inmune de la mucosa gástrica. Es posible obtener una rápida cicatrización de la UD al erradicar la bacteria, aún sin inhibir concomitantemente la secreción ácida, lo que demuestra su papel patogénico, con la ventaja adicional de disminuir en forma muy significativa el riesgo de recurrencia. Para más detalles revisar el capítulo correspondiente.

b) *AINEs*

Son los responsables de la mayoría de las UPs no causada por *H. pylori*. Los usuarios de AINEs desarrollan en 10% UD y hasta en 15% UG. Los factores de riesgo asociados a su desarrollo incluyen edad avanzada, historia previa de hemorragia digestiva, el uso asociado de más de un tipo de AINEs, el uso concomitante con anticoagulantes y corticoides (Tabla 4). Recientemente se ha determinado que ciertos polimorfismos de la vía del citocromo p450 2C9 que metabolizan varios tipos de AINEs (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y celecoxib), predisponen genéticamente el desarrollo UP y mayor riesgo de sangrado. En cuanto al riesgo de complicaciones de UP, el período inicial de uso podría estar asociado a un mayor riesgo, posiblemente explicado por adaptación gástrica. Sin embargo, recientes estudios de cohorte y meta-análisis indican que el riesgo permanece constante en el tiempo durante la exposición a AINEs. Después de la discontinuación de AINEs el riesgo de complicaciones declina rápidamente, sin embargo, comienza a incrementarse 2 meses antes de retornar al basal.

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a úlceras por AINEs

Definitivos	Posibles
UP previa	Infección por <i>H. pylori</i>
Complicación gastrointestinal previa inducida por AINEs	Tabaquismo
Edad avanzada	
Uso concomitante de corticoides y/o anticoagulantes	
Altas dosis o combinación de AINEs, incluyendo bajas dosis de aspirina®.	
Comorbilidades	
Uso de etanol	
Predisposición genética: polimorfismo citocromo p450 2C9	

c) **Ácido acetilsalicílico**

Es el AINE más comúnmente usado en pacientes con complicaciones ulcerosas. El uso de sólo 30 mg de aspirina® es capaz de suprimir la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica. Las bajas dosis incrementan 2 a 3 veces el riesgo de complicaciones. Un reciente meta-análisis de 66.000 sujetos de estudios controlados randomizados, usando aspirina® *versus* placebo o no tratamiento, determinó un 68% de riesgo relativo y que a 28 meses uno de cada 106 pacientes con consumo crónico de aspirina® presenta lesiones pépticas sintomáticas como evento adverso (95% IC, 82-140).

d) **AINEs y anticoagulantes**

En pacientes expuestos o no expuestos a AINEs, el uso de anticoagulantes incrementan el riesgo de sangrado de úlceras pre-existentes debido a sus propiedades antihemostáticas. Los AINEs son prescritos en usuarios de anticoagulantes en alrededor de 13% de sujetos de edad avanzada. El riesgo de UP incrementa importantemente (RR 12,7, 95% CI, 6,3-25,7), y a 12 meses uno de cada 40 pacientes presenta lesiones pépticas sintomáticas. Los anticoagulantes por sí solos incrementan también riesgo (RR 4,3, 95% IC, 2,6-7,2) y a 12 meses, uno de cada 147 pacientes presenta lesiones pépticas sintomáticas.

e) **AINEs y corticoides**

Uno de cada siete sujetos de edad avanzada usa AINEs y corticoides. Estos pacientes tienen un incremento de riesgo de complicaciones (RR 14,6, 95% IC, 6,7-32,0) y a doce meses, uno de cada 13 pacientes presenta una complicación. Aunque el uso de corticoides por sí sólo no incrementa el riesgo (Odds ratio 1,1; 95% IC, 0,5-2,1).

Clínica

El rango de hallazgos clínicos va desde UP silente con hemorragia digestiva o perforación, a los típicos síntomas de dispepsia y dolor epigástrico (síndrome ulceroso). En la clínica clásica de UP, el dolor puede ocurrir 2 a 3 horas después de las comidas, se exacerba por el ayuno y mejora con alimentos o antiácidos. En la UP no complicada, el examen físico tiende a ser normal. En la UP complicada incluye hematemesis y/o melena, vómitos asociados a obstrucción del vaciamiento gástrico, o abdomen agudo con perforación.

Diagnóstico

Existen varias alternativas de estudio y manejo para los pacientes que presentan síntomas sugerentes de UP. Estas incluyen terapia empírica con antisecretores, terapia empírica para erradicar *H. pylori* con o sin estudio diagnóstico (no invasivo) previo y endoscopia digestiva alta (EDA) con detección de *H. pylori* y terapia subsiguiente. Diversas simulaciones computacionales sugieren que una terapia empírica con antisecretores o antibióticos es más costo-efectiva, cuando no existen signos de alarma asociados. Sin embargo, la alta frecuencia de cáncer gástrico en Chile, la baja disponibilidad de métodos no invasivos para detectar *H. pylori* y el alto costo relativo de una terapia antibiótica efectiva, obligan a que la confirmación diagnóstica sea la estrategia más comúnmente escogida.

La EDA es el procedimiento de elección para confirmar el diagnóstico y debiera realizarse en prácticamente todos los casos. Su sensibilidad y especificidad superan el 95%. El estudio radiográfico con bario de esófago, estómago y duodeno (Rx EED) es menos sensible y específico. Su principal desventaja es que no permite obtener muestras para histología y/o detección de *H. pylori*, por lo que ha sido reemplazada por la EDA en el estudio de un paciente con síndrome ulceroso.

Cuando la EDA confirma la presencia de UP no es necesario realizar otros exámenes, tales como ecotomografía o tomografía axial computada (TAC) de abdomen. Ellos, al igual que la determinación de la secreción de ácido gástrico, no entregan datos de utilidad clínica.

La gastrinemia está indicada sólo cuando existen elementos clínicos para sospechar gastrinoma: úlcera post-bulbar, úlceras múltiples, diarrea asociada, úlcera refractaria o recurrente a pesar de erradicación de *H. pylori* y suspensión de AINEs, pliegues gástricos gigantes y neoplasia endocrina asociada.

Siempre que se demuestra una UP es necesario buscar la presencia concomitante de *H. pylori*, lo que puede realizarse mediante diferentes técnicas, siendo la más empleada el test de ureasa rápido en una muestra de mucosa antral obtenida durante la endoscopia.

Complicaciones

a) Hemorragia

Es la complicación más frecuente de la UP (10%), puede ser lenta y oculta por hemorragia del tejido granulador, o violenta e incluso

fulminante por la rotura de una arteria de la submucosa o de las tunicas subyacentes, corroída por el jugo gástrico (diabrosis).

b) **Perforación**

En algunos casos, el proceso necrotizante puede atravesar toda la pared del órgano y comprometer estructuras vecinas. Si la UP está ubicada en la pared anterior del estómago o duodeno, puede perforarse a la cavidad peritoneal, produciendo peritonitis (química y luego purulenta). Si está ubicada en la cara posterior, puede perforarse al páncreas, provocando dolor intenso, o a la transcavidad de los epiplones produciendo peritonitis localizada y/o colecciones.

c) **Obstrucción**

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

d) **Carcinoma**

Se ha observado una frecuencia levemente mayor de desarrollo de carcinoma en el borde de las úlceras gástricas; esto no ocurre en las duodenales.

Manejo

El tratamiento actual de la UP es la erradicación del *H. pylori*, siempre que esto sea posible. Históricamente, el reposo en cama, uso de leche, y dieta blanda fueron indicados para la UP. Cambios en la dieta actualmente no son aconsejados. Las únicas medidas generales recomendadas son discontinuar el tabaco y uso de AINEs. Aunque ciertas comidas, tales como comidas picantes y salsas, quizás incrementan los síntomas dispépticos de los pacientes, ellos no causan la enfermedad ulcerosa, ni tampoco interfieren con su curación.

a) **Erradicación de *H. pylori***

La erradicación del *H. pylori* es la única medida terapéutica que modifica la historia natural de la enfermedad. La tasa de recurrencia de UP ha disminuido desde un 90% al año hasta 1 a 2% después de su erradicación. El esquema más empleado incluye un bloqueador de la bomba de protones (omeprazol o lansoprazol) asociado a dos antibióticos (terapia triple).

Si bien el tratamiento de la infección por *H. pylori* está revisado en detalle en el capítulo correspondiente, y su duración está indicada por

7-14 días, demostrándose en diversos estudios una mayor efectividad cuando se prolonga por 14 días, en una experiencia nuestra comparamos el uso de omeprazol 20 mg/12 h, amoxicilina 1 g/12 h y claritromicina 500 mg/12 h por 7 (OAC7) o 14 (OAC14) días, obteniéndose una similar tasa de erradicación a 6 semanas post-tratamiento de 78,3% (OAC7) y 85,5% OAC14 ($p = 0,37$) (NS). En el seguimiento a largo plazo (42 meses), este mismo grupo presentó una tasa de reinfección de 13,3% y 19% en OAC7 y OAC14 respectivamente ($p = NS$).

Los antisecretores deben incluirse en el tratamiento inicial ya que mejoran la efectividad de los antibióticos, se asocian a una respuesta sintomática más rápida y probablemente aceleran la velocidad de cicatrización de la úlcera. Permiten tratar además condiciones asociadas frecuentes, como la esofagitis por reflujo, cuya respuesta a la erradicación es poco consistente. No está indicado prolongar la terapia con antisecretores más allá de las 2 semanas, excepto en los siguientes casos: UP asociada a AINes, especialmente si no es posible suspenderlos, esofagitis erosiva asociada (mantener por 4-8 semanas), UP recurrente a pesar de erradicación de *H. pylori* y/o suspensión de AINes y gastrinoma (sin opción quirúrgica).

b) *Terapia endoscópica*

La confirmación endoscópica de la cicatrización de la úlcera es recomendable realizarlo en todas las UGs, después de 8 a 12 semanas post-tratamiento, lo que permite realizar biopsias para confirmar benignidad y erradicación de *H. pylori*. No se considera en el control de UD tratada y asintomática. Para más detalles relacionados con la terapia endoscópica, se recomienda revisar el capítulo Hemorragia Digestiva Alta.

c) *Cirugía*

Está indicada frente al desarrollo de complicaciones no manejables médicamente y/o endoscópicamente. En agudo, la HDA masiva que no es posible controlar endoscópicamente, es necesario resolverla de urgencia mediante cirugía clásica, resecando la úlcera y reparando la pared si es gástrica o realizando hemostasia mediante puntos si es duodenal. En el caso de la perforación, es posible el aseo peritoneal y la reparación de la lesión mediante cirugía laparoscópica o clásica.

El síndrome pilórico que condiciona obstrucción al vaciamiento gástrico por secuelas de enfermedad péptica, requiere en algunas oportunidades de antrectomía o gastrectomía subtotal que en la actualidad pueden ser abordadas por vía laparoscópica.

Agradecemos al Dr. John Bohle, Residente de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile, por su valioso aporte en los aspectos quirúrgicos del manejo de la úlcera péptica.

Referencias

- 1.- Cryer B, Spechler J. Peptic Ulcer Disease. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8ª ed. 2006; págs. 1091-1104.
- 2.- Mangan T. Peptic Ulcer Disease. Mayo Clinic. Gastroenterology and Hepatology. Board Review. Stephen C. Hauser. 2ª ed. 2006; págs. 49-56.
- 3.- Rollán A. Úlcera gastroduodenal. Temas de Gastroenterología Médica. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. <http://escuela.med.puc.cl/deptos/gastro/DocenGastro.html> (conexión 3-5-2008).
- 4.- Chuaqui B, Duarte I. Lecciones de Anatomía Patológica: Anatomía patológica del aparato digestivo. Ed. Universidad Católica, Santiago. <http://escuela.med.puc.cl/publ/AnatomiaPatologica/Indice.html> (conexión 2-5-08).
- 5.- Ortega J, Calvo A, Gabrielli L, et al. Frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con patología gastrointestinal benigna. *Gastr Latinoam* 2005; 16: 336.
- 6.- Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007; 133: 465-71.
- 7.- Aalykke C, Lauritsen K. Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 705-22.
- 8.- Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 985-1001.
- 9.- Riquelme A, Soza A, Pedreros C, et al. Optimal length of triple therapy for *H. pylori* eradication in a population with high prevalence of infection in Chile. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2967-72.
- 10.- Espino A, Edwards D, Lira F, Riquelme A, Rollán A. Frecuencia de reinfección por *Helicobacter pylori* en pacientes erradicados exitosamente con triple terapia por 7 ó 14 días. Análisis preliminar de seguimiento a largo plazo. *Gastr Latinoam* 2007; 18: 438.

CÁNCER GÁSTRICO

DRS. FERNANDO FLUXÁ GARCÍA Y
CARLOS BENAVIDES CASTILLO

Introducción

Esta enfermedad ha sido por muchos años una de las principales causas de mortalidad por neoplasias en el mundo entero, a pesar de la baja importante de su incidencia en países desarrollados. De las enfermedades malignas gástricas, el adenocarcinoma es lejos el más frecuente y por ello presentaremos a continuación sus aspectos más relevantes.

Epidemiología

Aunque su incidencia está bajando en el mundo entero, el cáncer gástrico (CG) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad por malignidad, ocupando hoy día el segundo lugar. La caída de su incidencia ha sido principalmente en países desarrollados y por razones que se desconocen, más marcada en el sexo femenino.

Chile presenta una alta incidencia de cáncer gástrico en el concierto internacional, siendo notoriamente elevada si se compara con el resto de los países latinoamericanos, aún considerando aquellos de etnias similares. La tasa actual de mortalidad por cáncer gástrico alcanza aproximadamente 20 por 100.000 habitantes, tasa que se ha mantenido más o menos estable en los últimos años, luego de una baja importante en la década de los 80 y 90, siendo el riesgo mayor en el sexo masculino. Este riesgo también se incrementa con la edad, destacando que es más tardío que el registrado para otras neoplasias.

En Chile, existen variaciones geográficas de riesgo, siendo este menor en los extremos y mayor en la zona central, alcanzando el máximo en las regiones de Maule y Ñuble. No existe claridad respecto de la causa de esta diferencia regional, conociéndose que no hay relación con factores climáticos, geológicos ni con los indicadores del nivel de vida de sus habitantes. Numerosos trabajos estudian la relación del CG con factores dietéticos (exposición a nitratos, sal, grasas animales, baja ingesta de antioxidantes), no pudiendo demostrar con certeza la asociación con algunos de ellos. Esta declinación se asocia a cambios en hábitos dietéticos (mayor consumo de frutas y vegetales y por ende de vitaminas antioxidantes), menor consumo de alimentos pre-

servados y salados y probablemente a mejores condiciones sanitarias que disminuirían la infección por *H. pylori*.

Es interesante que al analizar el comportamiento del cáncer gástrico según el año de nacimiento en distintos grupos de chilenos, se aprecia que las generaciones más jóvenes tienen riesgos significativamente menores que los de sus antecesores, sugiriendo que existen factores de protección en la actualidad que estuvieron ausentes en las generaciones anteriores.

Etiopatogenia

La importancia de su identificación es adoptar medidas para prevenir su presencia y así evitar la aparición de la enfermedad. Los factores etiopatogénicos del CG son múltiples, muchos de ellos aún en discusión dado que los estudios clínicos no han sido capaces de demostrar categóricamente su rol.

El CG puede ser dividido en dos tipos. La forma *intestinal* caracterizada por la formación de estructuras tipo glándulas tubulares, simulando glándulas intestinales y que tiene mayor relación con factores de riesgo ambientales y dietéticos, siendo por otra parte la forma que presenta una mayor declinación en su incidencia en el mundo. La forma *difusa* no tiene esta estructura glandular y es más indiferenciada, ocurre en edades más tempranas y se asocia a peor pronóstico.

Actualmente, se piensa que el desarrollo del cáncer del tipo intestinal es un proceso de varios pasos, similar al cáncer de colon, en donde hay una secuencia de epitelio normal a adenoma y carcinoma, en los cuales cada peldaño se asocia a una mutación genética. La evidencia para el CG no es directa y está basada en la observación que tanto la gastritis atrófica como la metaplasia intestinal, son encontradas con mayor frecuencia en pacientes con este tipo de cáncer. El hallazgo común que inicia esta progresión es la inflamación, siendo la causa más importante de este fenómeno *H. pylori*, cuya relación con el CG se presentará más adelante, el que junto a otros factores que causan o aumentan esta inflamación llevarán al desarrollo de gastritis atrófica seguida de metaplasia intestinal, luego displasia y finalmente cáncer. Los genes que podrían estar relacionados con cada una de las etapas descritas no son conocidos en la actualidad. Se cree que todas las etapas hasta antes de la displasia severa pueden ser reversibles, sin embargo, esto aún no está aclarado.

Respecto de la forma difusa, no se conoce hasta ahora que ella siga una progresión histopatológica similar a la forma intestinal.

a) **Factores ambientales**

Clásicamente los factores ambientales han sido los más estudiados y relacionados al CG. La dieta rica en nitratos, sal, alimentos ahumados y conservados en vinagre, el bajo consumo de alimentos ricos en antioxidantes (frutas y verduras) han sido asociados a esta enfermedad. El uso de la refrigeración de los alimentos ha tenido estrecha relación con la disminución del CG en países desarrollados, probablemente afectando los factores dietéticos antes mencionados.

El mecanismo de acción de los alimentos sería por potencial carcinogénico directo o bien por la producción de una gastritis atrófica, quien haría posible la colonización por bacterias capaces de convertir los nitritos en compuestos N-nitrosos incluyendo nitrosaminas, que son carcinogénicos.

El tabaquismo ha sido encontrado en numerosos estudios como un factor de riesgo, especialmente en aquellos grandes fumadores y/o consumidores desde edades más precoces. Respecto del alcohol, trabajos recientes no han demostrado que sea un factor de riesgo.

Otro elemento de riesgo es el nivel socioeconómico bajo, que en países desarrollados tiene relación directa con el tipo de alimentación, sin embargo, en Chile siendo un factor conocido, no se ha establecido claramente su relación con la calidad de la alimentación. Dificulta la interpretación que esta condición se asocia también a deficiencias de sanidad, alta prevalencia de *H. pylori*, dificultad de refrigeración de alimentos y otros factores dados por potencial exposición a daños ambientales debidos o relacionados con el empleo. La mejoría de estas variables en algunos países ha coincidido con una disminución en la relación clase social baja y CG.

Mención especial merece la aspirina y su acción protectora del CG, en los que estudios americanos, ingleses y rusos han coincidido. El mecanismo involucrado sería a través de la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Consistente con esta teoría, se ha encontrado que el 70% de los cánceres gástricos tienen una COX-2 sobreexpresada.

En los últimos años ha aparecido numerosa evidencia que relaciona el CG con *H. pylori*, bacteria que ha sido clasificada como carcinógeno clase I por la Organización Mundial de la Salud. La infección por Hp incrementaría 3 a 6 veces el riesgo de CG, sin embargo, su rol aún es controvertido, pues sólo una minoría de los pacientes infectados desarrollará esta neoplasia. Esto podría explicarse por la existencia de cepas diferentes de *H. pylori*, con distinta capacidad de agre-

sión sobre la mucosa gástrica, que actuando en presencia de factores genéticos y/o ambientales predisponentes llevarían a la cascada de eventos que termina con la aparición del CG. También es un factor importante el tiempo de infección del paciente, pues mientras más joven se adquiera, más años estarán los fenómenos inflamatorios actuando y mayor tiempo existirá para que la cadena de eventos ocurra. Los estudios sugieren que los pacientes están en riesgo de desarrollar gastritis crónica atrófica en un rango de 1 a 3% por años de infección. Actualmente se sabe que el factor más importante en la inducción de la enfermedad relacionada con *Helicobacter* es la respuesta inmune del huésped. Se han aislado receptores específicos para la respuesta inicial a la bacteria y para la inducción de una respuesta adaptativa posterior. La respuesta inmune también es variable como se ha demostrado en estudios con ratas de diferentes cepas, en donde se ha podido establecer que la asociada a linfocitos T helper 1 se relaciona a una severa gastritis atrófica, mientras que las ratas que tienen respuesta Th2 no presentan daño. También se ha asociado daño a interferon- γ e interleuquina 12.

Existe una gran variedad genética en las diferentes cepas de *H. pylori*, y muchas de ellas pueden estar colonizando simultáneamente a un individuo. Cada una de estas cepas sufre además mutaciones y cambia a través del tiempo. Dentro de esta variabilidad génica, muchos genes han sido reconocidos como factores de riesgo para desarrollar CG. Claramente, las cepas de *H. pylori* que tienen cadenas que secretan toxina vacuolizante (VacA), antígeno asociado a citotoxina (CagA) y adhesina a grupo sanguíneo Lewis (BabA), han sido asociadas con adenocarcinoma gástrico distal. El genoma del *H. pylori* sólo es conocido en alrededor de 2/3 de sus genes, por lo que el rol biológico de 1/3 de su genoma es aún desconocido. En países desarrollados la caída en la frecuencia de CG distal está relacionada con la disminución de la infección por *H. pylori*, pero paralelamente se ha incrementado la incidencia del cáncer cardial, en los que se ha observado que la presencia de cepas CagA positivas serían protectoras. Parece entonces que las cepas del *H. pylori* tendrán un rol variable de acuerdo a su ubicación dentro del estómago.

En los últimos años se ha estudiado la relación del adenocarcinoma gástrico y el virus Epstein Barr. Este se detecta en aproximadamente 10% de los carcinomas gástricos y en éstos, la totalidad de las células tumorales están infectadas por el virus lo que supone una infección inicial y posteriormente una expansión clonal.

b) **Factores genéticos**

La secuencia de eventos genéticos en este caso no es tan clara como lo es en el cáncer colorectal. Se conocen factores hereditarios que aumentan el riesgo y alteraciones genéticas en la mucosa gástrica que la haría más susceptible frente a agentes carcinogénicos.

Se ha observado que la mutación del p 53 es la más frecuente (60-70%) y que la mutación en Ras y Myc son raras. Otras anormalidades genéticas son deleciones y supresiones de FHIT (60%), el gen APC (50%) y del DCC (50%). Un sinnúmero de otras alteraciones que ocurren en el contexto de un CG con una frecuencia variable han sido descritas, tanto del tipo deleción/supresión y amplificación/sobreexpresión (como ciclooxigenasa ya mencionada). Se sabe también, que la activación del oncogen ras es un evento precoz al igual que la inactivación del gen p 53. Los cánceres gástricos precoces no tienen diferencias desde el punto de vista molecular, de acuerdo a la presencia de *H. pylori* o su ausencia, por lo que la alteración molecular sería independiente de la bacteria. Se ha sugerido que antígenos de histocompatibilidad protegerían de la atrofia gástrica asociada al *H. pylori* y al cáncer de tipo intestinal.

También debe recordarse que algunas neoplasias hereditarias se asocian con la presencia de neoplasia gástrica, como el síndrome de cáncer colorectal hereditario no poliposo, la poliposis adenomatosa familiar y Peutz Jeghers entre otros. Así mismo, los familiares de primer grado de un caso de CG, tienen un aumento marcado del riesgo de hacer una neoplasia gástrica.

c) **Condiciones mórbidas predisponentes**

Esófago de Barrett: el riesgo frente a esta condición ha sido muy discutido a través del tiempo, siendo variable de acuerdo a las distintas publicaciones, sugiriéndose entre 0,2 a 2% anual aunque esta cifra podría ser menor. Se propone que el reflujo gastroesofágico crónico favorecería la aparición de mucosa gástrica por mecanismos reparativos permanentes, que luego se agrega la metaplasia intestinal y bajo el estímulo irritativo persistente daría lugar a la displasia que progresaría finalmente al cáncer.

Gastritis atrófica: Es la pérdida de tejido glandular especializado. Se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de cáncer. A mayor severidad de ésta, mayor riesgo de malignidad. Existen dos formas, la más común es la multifocal asociada a infección por *H. pylori* y que suele presentar metaplasia intestinal. La otra forma es la

gastritis atrófica corporal, asociada a células antiparietales y a anticuerpos anti factor intrínseco. Se localiza en fondo y cuerpo, se asocia a anemia perniciosa y el riesgo de cáncer está aumentado en menor cuantía que en la atrofia relacionada al *H. pylori*, probablemente por un menor compromiso inflamatorio sobre la mucosa.

Anemia perniciosa: Aparece como secuela de la gastritis crónica atrófica autoinmune. El riesgo de cáncer es variable de acuerdo con la duración de la enfermedad y la ubicación geográfica. El 5-10% de los pacientes con anemia perniciosa desarrollarán CG, existiendo también un riesgo aumentado para presentar carcinoides.

La atrofia lleva a una aclorhidria que predispone a sobrecrecimiento bacteriano (distinto de *H. pylori*), con ello formación de componentes nitrosos y elevación de gastrina conocido factor de crecimiento de las células de mucosa gástrica, la cual también podría contribuir a un crecimiento anormal celular y aumentar el riesgo de CG.

Metaplasia intestinal: Puede ser dividida en 3 categorías. Tipo I es completa, vale decir, hay células de Paneth, células caliciformes que secretan sialomucinas y epitelio absortivo. No tiene riesgo mayor de CG. La tipo II o metaplasia incompleta tiene pocas células absortivas, pocas células columnares y células caliciformes que expresan sulfo-mucinas (y no sialomucinas). La tipo III es un intermedio entre la I y II. El 80% de los cánceres de tipo intestinal están asociados a metaplasia tipo II ó III en el tejido alrededor del tumor. Por la otra parte, los cánceres de tipo difuso no tienen una incidencia aumentada de metaplasia intestinal. El screening en estos pacientes es problemático pues es difícil localizar endoscópicamente las áreas de metaplasia intestinal, requiriéndose múltiples biopsias randomizadas.

Displasia gástrica: Estudios prospectivos han demostrado que la displasia leve regresa en 60% de los casos y que 10-20% progresa a grado severo. La displasia moderada progresa en 20 a 40% y la displasia severa rara vez regresa y 75 a 100% progresa a cáncer en el lapso de 2 años. En la mayoría de los casos, esta displasia severa tiene focos de cáncer sincrónico. Por esta razón se recomienda que pacientes con displasia leve sean seguidos estrechamente y aquellos con displasia severa sean resecados endoscópicamente o por cirugía.

Adenomas gástricos: Todos ellos representan un riesgo de malignización, siendo este mayor en los de más de 2 cm de tamaño. Se acepta que todos ellos deben ser extirpados y controlados, sin embargo, los intervalos de control no han sido por ahora establecidos.

Gastrectomía subtotal: Se asocia a mayor riesgo de neoplasia a

los 15-20 años postcirugía, sugiriéndose que sería más alto en las resecciones antes de los 50 años de edad y con anastomosis Billroth II. Las causas serían la hipoclorhidria con el consiguiente sobrecrecimiento bacteriano, el reflujo crónico biliar y de enzimas pancreáticas que son potentes irritantes de la mucosa gástrica y atrofia de la mucosa fúndica por ausencia de estímulos de hormonas antrales incluida la gastrina.

El cáncer se desarrolla en la misma anastomosis o cercana a ella en el lado gástrico. Rara vez nace en el lado intestinal. Deben ser controlados endoscópicamente y biopsiados rutinariamente.

Enfermedad de Menetrier: En una revisión de casos reportados, 15% de ellos desarrollaron cáncer. Dado la escasa frecuencia de esta patología no ha sido posible estudiar esta relación adecuadamente.

Clínica

Antes de presentar los aspectos clínicos del CG, es importante conocer su clasificación. Se ha denominado cáncer incipiente a aquel que compromete la mucosa o la mucosa y submucosa, con o sin presencia de metástasis. La clasificación macroscópica de las lesiones incipientes se muestra en la Figura 1. El cáncer avanzado es aquel que compromete la muscular propia o capas más profundas. Puede utilizarse la clasificación de CG intermedio, que se aplica para aquellas lesiones que sólo comprometen la capa muscular propia, que si bien son avanzadas, su pronóstico es claramente mejor que aquellas que alcanzan la serosa. También las lesiones avanzadas tienen una clasificación macroscópica (Figura 2), que al igual que la clasificación de las lesiones incipientes, tiene la virtud de correlacionarse bien con el comportamiento biológico y con el pronóstico de cada una de ellas.

El CG tiende a manifestarse con síntomas leves e inespecíficos en sus inicios, por lo cual rara vez son causa de consulta médica y en numerosas ocasiones, estos síntomas se presentan sólo en etapas avanzadas de la enfermedad. El cáncer incipiente es asintomático en 80% de los casos, apareciendo en 20% restante síntomas de úlcera péptica, náuseas, anorexia o saciedad temprana. Otros síntomas como hemorragia, dolor abdominal no relacionado a cuadro ulceroso o pérdida de peso están presentes en menos del 2% de los casos. En el cáncer avanzado, el dolor abdominal y la baja de peso se observan en 60% de los pacientes, náuseas o vómitos y anorexia en 30%, disfagia, hemorragia digestiva y saciedad temprana en 20%. Esta presentación

ha determinado que la mayoría de los adenocarcinomas gástricos sean detectados en etapas avanzadas, y las lesiones incipientes aproximadamente en 10% de los casos. La diseminación del CG ocurre preferentemente a hígado, peritoneo, pulmones, huesos y cerebro.

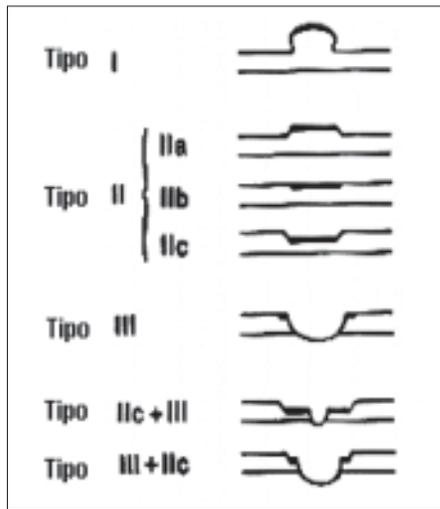


Figura 1. Cáncer incipiente.

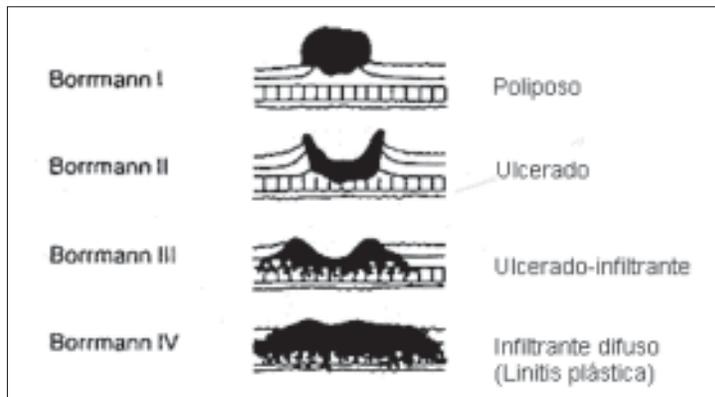


Figura 2. Cáncer avanzado (clasificación según Borrmann).

El diagnóstico es fundamentalmente endoscópico, que permite además de visualizar la lesión, tomar biopsias para certificar y documentar el tipo de neoplasia. El estudio radiológico gástrico con doble contraste también permite visualizar lesiones especialmente avanzadas, sin embargo, tiene menos sensibilidad para lesiones incipientes y no permite obtener biopsias. Es sin duda un buen apoyo para el cirujano, pues da una visión más panorámica de la ubicación de la lesión y permite definir mejor el nivel de resección gástrica. Técnicas asociadas a la endoscopia como estudios citológicos en muestras por cepillado o bien obtención de trozos de tejido por mucosectomía son condiciones especiales cuyo uso se limita a casos especiales y aplicados por operadores con más experiencia.

Una vez certificada la lesión se debe proceder a un estudio de diseminación del tumor. Hoy en día se consideran como estudio mínimo, además de los exámenes de sangre pertinentes (hemograma, VHS, perfil bioquímico, estudio de coagulación), realizar una radiografía de tórax buscando de diseminación pulmonar (lesiones nodulares o linfangitis) y tomografía axial computada (TAC) de abdomen y pelvis para precisar existencia de metástasis ganglionares, hepáticas y si es posible peritoneales, estas últimas con mayor margen de error al TAC. Por ello se ha planteado el estudio laparoscópico para su detección, inmediatamente previa a la laparotomía, lo cual dejaría fuera de una resección quirúrgica a un número no despreciable de enfermos, evitándose así una laparotomía innecesaria. También la interpretación de las adenopatías representa a veces cierto grado de dificultad, por lo que la aparición de la endosonografía ha brindado una ayuda al respecto, sin embargo, es un examen aún no ampliamente disponible en nuestro medio. Estudios de diseminación ósea y cerebral no se consideran indispensables para realizar una cirugía resectiva, así como el TAC de tórax que sin duda tiene mayor sensibilidad para precisar lesiones pequeñas pulmonares en comparación con una radiografía de tórax.

El tratamiento del CG era clásica y exclusivamente quirúrgico, ha experimentado ciertos cambios. Las lesiones incipientes con compromiso sólo mucoso, de pequeño tamaño y no ulceradas o con cicatriz, son factibles de reseca por vía endoscópica a través de la mucosectomía. Técnica que consiste en elevar la lesión por inyección submucosa de solución salina con adrenalina, con lo cual se logra enlazar y cortar rodeada de mucosa sana. Con esta modalidad, el procedimiento es curativo en 100% de los casos. Las lesiones incipientes con com-

promiso hasta la submucosa, dado que tienen 10-15% de compromiso ganglionar, no deben ser tratadas por esta técnica y al igual que los tumores avanzados, requieren de cirugía abierta tradicional, en la cual se reseca parcial o totalmente el estómago según la ubicación de la lesión, junto con los ganglios regionales involucrados. El porcentaje de curación con cirugía es de aproximadamente 95% de las lesiones incipientes y 20% en las avanzadas, siendo variable de acuerdo al estadio de cada caso. En algunos casos en que la cirugía no puede ser curativa debe plantearse como terapia paliativa, por proporcionar un alivio sintomático importante, especialmente de los problemas obstructivos que presentan tumores extensos y que impiden a los pacientes alimentarse. También es posible paliar los síntomas mediante el uso de prótesis autoexpandibles colocadas por vía endoscópica. La ablación con láser o electrocauterio realizada por vía endoscópica está indicada sólo en casos excepcionales, siendo más útil probablemente como agentes hemostáticos.

El uso de terapia adyuvante, sea quimioterapia o radioterapia se ha intentado dada la pobre sobrevida que se observa en lesiones avanzadas a pesar de cirugías aparentemente curativas. Se han probado múltiples esquemas y si bien un 30% de los pacientes muestran una respuesta clínica, ha habido pocas evidencias convincentes que el tratamiento mejore la sobrevida. Dado que en algunos estudios hay resultados alentadores con un grupo pequeño de pacientes, se considera apropiado elegir cada caso individualmente para ingresar a protocolos de quimioterapia combinados o no, con radioterapia.

Screening y prevención

Por años Japón ha realizado estudios masivos de tipo radiológico asociado a endoscopia. Todos los elementos disponibles han demostrado que esta vía permite reducir significativamente la mortalidad por CG. En los países occidentales su prevalencia es mucho menor y la tasa de lesiones incipientes es menor de 20% (vs 50% en Japón), la utilidad de las pesquisas masivas son discutibles y probablemente se justifique en centros más capacitados y en grupos de estudio seleccionados.

Dada la letalidad del CG y su nexa con la inflamación de la mucosa gástrica, siendo *H. pylori* el factor más preponderante, se han realizados múltiples estudios de erradicación. También se han hecho algunas observaciones respecto al uso de antioxidantes, AINEs y COX-2 antagonistas.

El efecto de la erradicación de *H. pylori* y el riesgo de CG subsecuente no está del todo claro. Es sabido que la inflamación crónica puede llevar a la malignización y que la eliminación del *H. pylori* alivia el fenómeno inflamatorio. También se ha demostrado que se disminuye el stress oxidativo y la proliferación celular, además existen evidencias que se pueden revertir al menos parcialmente la atrofia y la metaplasia intestinal. Sin embargo, este beneficio pareciera estar presente en un número limitado de pacientes, por lo que estudios prospectivos son necesarios para establecer el beneficio real. Unos de los pocos estudios prospectivos demostró que pacientes tratados endoscópicamente de CG incipiente, tenían menor incidencia de recurrencia cuando se erradicaba *H. pylori*. Otros estudios sugieren también el beneficio de la erradicación, sin embargo, también el factor tiempo de infección es una variable relevante y que puede modificar los beneficios de la erradicación. Mientras aparecen estudios randomizados, prospectivos y placebo-control para evaluar adecuadamente este problema, parece razonable la prevención con erradicación en grupos de mayor riesgo. La prevención con antioxidantes (vitaminas C y E, beta caroteno y selenio) que teóricamente inhiben el stress oxidativo, mecanismo que se piensa es el factor principal en el efecto carcinogénico que gatilla el *H. pylori*, no han pasado de tener un rol teórico, sin demostrar beneficios claros y con estudios contradictorios hasta ahora.

Tratamiento del cáncer gástrico

El mejor conocimiento de la enfermedad, ha permitido desarrollar el concepto del tratamiento individualizado destinado a lograr una adecuada curabilidad con mínima invasión y tratando siempre de conseguir la mejor calidad de vida.

El pilar fundamental del tratamiento del CG sigue siendo la cirugía, ya sea por vía endoscópica, laparoscópica o laparotómica.

Tratamiento del cáncer gástrico incipiente

En el CG incipiente, la resección o mucosectomía endoscópica está claramente indicada en los cuales no existe riesgo de compromiso linfonodal y que están confinados sólo a la mucosa; no ulcerados ni con cicatriz, diferenciados y de diámetro menor de 2 cm. Se considera terapéutica aquella mucosectomía que cumpla los siguientes criterios:

1. Margen vertical negativo.
2. Margen lateral negativo, mínimo de 1 mm o 10 túbulos.
3. Sin invasión linfática ni venosa.

También se ha visto que existen cánceres incipientes mucosos bien diferenciados superficialmente extendidos, e incluso otras lesiones T1, que a pesar de áreas tumorales importantes no presentan compromiso linfonodal y que pueden, por tanto, beneficiarse de mucosectomías endoscópicas extensas o resecciones económicas. Para evaluar la situación linfonodal particular de estos casos y evitar linfadenectomías innecesarias se puede emplear la técnica del linfonodo centinela, que en grupos experimentados y con método mixto (tinción más trazador radioactivo) logra ser reconocido en 95% de los casos y que presenta falsos negativos cercanos al 10%. Sin duda que se trata de una técnica compleja, controvertida, que requiere entrenamiento importante y validación local.

A pesar de todo, la gastrectomía con disección D2 sin esplenectomía debe aún ser considerada la resección estándar en CG incipiente.

Tratamiento del cáncer gástrico avanzado

En los últimos años se ha generado una importante discusión sobre la extensión de la resección quirúrgica en el CG avanzado. Dos importantes series prospectivas randomizadas europeas han puesto en discusión la real utilidad de la linfadenectomía D2, dado que no significó mejor supervivencia a 5 años comparado con D1. Por otra parte, presentó una clara diferencia en cuanto a mayor morbimortalidad operatoria. Sin embargo, existe progresiva evidencia de la superioridad de los resultados de la gastrectomía D2, la que en centros experimentados en esta cirugía, como los nacionales, puede ser realizada con cifras de morbimortalidad francamente menores a las reportadas por las series europeas antes mencionadas.

Desde que Maruyama demostrara semejantes resultados en cuanto a supervivencia a 5 años y significativa reducción de la morbimortalidad postoperatoria, la pancreatocistomía corporocaudal quedó sólo reservada a aquellos casos en que exista invasión directa de la glándula. Existe además controversia en cuanto al real impacto de la esplenectomía como gesto de linfadenectomía del grupo 10 en los cánceres avanzados del tercio superior. Autores han demostrado semejantes cifras de supervivencia a largo plazo preservando el bazo y con franca disminución de la morbilidad postoperatoria.

Neoadyuvancia y adyuvancia en cáncer gástrico

A pesar de cirugía extendida realizada en centros especializados, la sobrevida a largo plazo, al menos en occidente, no excede el 50%. Por ello permanentemente surgen estudios con el objeto de evaluar terapias multimodales que permitan mejorar dichos resultados. Actualmente, existe especial atención sobre promisorios resultados de la quimioterapia neoadyuvante y la quimiorradioterapia adyuvante.

El 2006 se publicó la serie inglesa MAGIC que comparó los resultados obtenidos en pacientes en estadios II y III que fueron sometidos aleatoriamente sólo a cirugía *versus* otro grupo que recibió tres ciclos de epirubicina, cisplatino y fluorouracilo (ECF) seguidos de cirugía y luego a otros tres ciclos postoperatorios de ECF. En el grupo de quimioterapia perioperatoria los tumores resecaados fueron significativamente más pequeños y menos avanzados y presentaron también una mejor sobrevida global a 5 años. Esta es la primera serie prospectiva y aleatoria empleando quimioterapia perioperatoria que demuestra claros beneficios en pacientes con CG avanzado resecaable, comparados con cirugía exclusiva. Aparte de la diferencia de resultados para los estadios II y III mencionados, la quimioterapia perioperatoria parece ser un arma muy interesante para pacientes con grandes tumores en los cuales exista duda de lograr una resección completa (R0) y en los cuales se podría lograr una disminución de estadiaje preoperatoriamente.

Los resultados publicados por McDonald empleando quimiorradioterapia postoperatoria en CG avanzado son también muy interesantes aunque controversiales. Esta terapia adyuvante consistió en 5 ciclos postoperatorios de 5-fluoracilo y leucovorina más 45 Gy de radioterapia externa. Esta serie demostró una sobrevida a tres años significativamente mayor en los pacientes sometidos a quimiorradioterapia postoperatoria comparados con el grupo de cirugía exclusiva. Sin embargo, se ha criticado lo heterogéneo de la cirugía empleada existiendo un 90% con linfadenectomía D1 ó menos. Se critica también su limitada tolerancia logrando sólo el 64% completar el tratamiento planeado, presentado además una mortalidad de 1%. Todos estos elementos han hecho que la quimio-radioterapia postoperatoria no haya sido adoptada ampliamente en Japón ni en Europa. Algunos autores han sugerido emplear la quimio-radioterapia adyuvante sólo en casos en los cuales no se haya realizado una linfadenectomía tipo D2.

Paliación en cáncer gástrico

Finalmente, debemos recordar que existen casos localmente avanzados irresecables o diseminados que requieren de procedimientos paliativos. La paliación en CG está plenamente indicada en aquellos casos irresecables en los que existe obstrucción cardial o pilórica que impide la alimentación oral y que atentan con una razonable calidad de vida para los meses de sobrevivencia. Lo mismo ocurre en tumores que generan sangrado significativo. En todos aquellos casos se pueden realizar resecciones paliativas, derivaciones internas como la “Sección-exclusión” o la instalación de prótesis trans-tumorales vía endoscópica en caso de cánceres gastroesofágicos obstructivos.

Referencias

- 1.- Blaser M, Berg D. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 767-73.
- 2.- Llorens P. Gastric cancer in Chile. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:408-11.
- 3.- Stein H, Sendler A, Fink U, Siewert J. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 659-82.
- 4.- Llorens P. Cáncer Gástrico. Capítulos escogidos. Ed. Iku, Santiago; 2001.
- 5.- Kitagawa Y, Kitajima M. Diagnostic validity of radio-guided sentinel node mapping for gastric cancer: a review of current status and future direction. *Surg Technol Int* 2006;15:32-6.
- 6.- Lordick F, Siewert J. Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8:7 8-85.
- 7.- Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T. Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective. *Dig Surg* 2007;24:101-7.
- 8.- García C, Benavides C, Apablaza S, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico. Análisis de 423 casos. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 687-95.
- 9.- Cunningham D, Allum W, Stenning S, et al. Perioperative chemotherapy *versus* surgery alone for respectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
- 10.- McDonald J, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.

LINFOMA MALT

DR. RODRIGO QUERA PINO

El linfoma gástrico primario es definido como el linfoma originado en el estómago y que puede comprometer los ganglios linfáticos vecinos. Los linfomas más frecuentes son los de células B de la zona marginal extranodal asociado a tejido linfoide de la mucosa (linfoma MALT) y el linfoma de células B grandes difusas. Además, otros subtipos de linfoma no-Hodgkin como el de células del manto, linfoma folicular y linfoma Burkitt pueden originarse en el estómago.

Epidemiología

El tracto gastrointestinal es el sitio extranodal más frecuente de los linfomas no-Hodgkin, con un rango de 4-50% según distintas publicaciones. El estómago es el sitio más frecuente de los linfomas gastrointestinales y algunos autores señalan que podría corresponder hasta 10% de las neoplasias gástricas primarias. En una publicación nacional, Benavides y cols, señalan que el linfoma gástrico correspondió al 4,5% de los tumores gástricos operados. Aunque en los últimos años la incidencia de linfoma MALT ha aumentado, es probable que en el futuro la disminución de la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) pueda resultar en una baja de su incidencia. Aunque la mayoría de los pacientes tiene más de 50 años al momento del diagnóstico, el rango es bastante amplio y se han descritos casos en la segunda década de la vida. La incidencia es 2 a 3 veces mayor en hombres que en mujeres.

Etiopatogenia

El linfoma en el tracto gastrointestinal se puede originar de un MALT que exista en condiciones normales como es el caso de las placas de Peyer del intestino o de un MALT adquirido en sitios de inflamación secundarios a infección o enfermedades autoinmunes como la enfermedad celíaca. La mucosa gástrica normal no posee tejido linfoide donde pueda desarrollarse un linfoma. La causa más frecuente para que el estómago adquiera este tejido linfoide organizado es la infección por Hp y durante este período de proliferación monoclonal el riesgo de que se desarrollen alteraciones genéticas aumenta. Estudios han señalado que hasta 90% de los linfomas MALT gástricos

pueden estar asociados con infección por Hp, sin embargo, otros han sugerido que esta asociación puede ser menor (60-75%), estas diferencias pueden ser explicadas por las técnicas utilizadas en el diagnóstico del Hp, grado histológico y profundidad de la invasión tumoral. Estudios serológicos han confirmado el papel del Hp en el desarrollo del linfoma y biopsias gástricas seriadas han mostrado la evolución clonal del linfoma desde el tejido linfoide adquirido en gastritis asociadas a Hp. Por otra parte, estudios *in vitro* han demostrado que las células neoplásicas provenientes de linfoma MALT gástrico, proliferan en presencia de Hp. Es probable que cepas de Hp con citotoxina CagA estén más asociadas con el linfoma MALT dado el efecto proinflamatorio y antiapoptótico de esta citotoxina. Otras especies de *Helicobacter* como el *H. heilmannii* y *H. felis* han sido asociadas con el desarrollo de linfoma MALT.

Estudios han demostrado la asociación de linfoma MALT con la presencia de translocaciones cromosómicas. La t (11;18) (q21;q21) es la anomalía genética más frecuente en estos linfomas (25-40%), la que envuelve la fusión del gen API2 (gen 2 inhibidor de la apoptosis en el cromosoma 11) y del gen MALT1 (gen de la translocación del linfoma MALT en el cromosoma 18). Otras translocaciones asociadas con el linfoma MALT son la t (1;14) (p22;q32) y t (1;2) (p22;p12) asociadas a la expresión de BCL10. El producto de estas translocaciones es capaz de activar el factor NK- $\kappa\beta$, un factor de transcripción crítico en la activación y diferenciación de los linfocitos. Estudios han sugerido que cepas de Hp cagA (+) promueven estas translocaciones. Otras alteraciones genéticas asociadas con el linfoma MALT son las alteraciones de los genes p53, p16, BCL-6 y MYC-C.

Cuadro clínico

La presentación clínica puede ser similar al adenocarcinoma gástrico. Los síntomas más frecuentes son dolor epigástrico (50-80%), anorexia (50%), baja de peso (20-30%), náuseas-vómitos (10-20%), hemorragia digestiva (10-20%). La sudoración nocturna es infrecuente. Diarrea, constipación, fiebre, íleo y perforación son infrecuentes cuando el linfoma está localizado sólo en el estómago. Hasta un 60% de los pacientes pueden tener un examen físico normal.

Diagnóstico

El diagnóstico de linfoma MALT se logra a través de biopsias

endoscópicas en la mayoría de los casos. Una pequeña proporción de casos será diagnosticado posterior a una cirugía por un tumor gástrico ya sea por una emergencia clínica (perforación o hemorragia digestiva refractaria) o en un caso con diagnóstico inicial de adenocarcinoma gástrico. Tres patrones endoscópicos han sido descritos en el linfoma: masa polipodea (similar a un tumor), úlceras y pliegues nodulares. Múltiples biopsias (> 10) de áreas anormales y normales es fundamental para poder excluir la posibilidad de un componente de alto grado. La determinación de la t (11,18) permite obtener información sobre la probabilidad de respuesta a la erradicación de Hp como terapia única.

El estadio es crucial para determinar la estrategia terapéutica y el pronóstico. La endosonografía es el método más sensible para poder evaluar la profundidad del compromiso de la pared gástrica y de los ganglios loco-regionales. El estudio habitual para determinar el estadio de los linfomas debe ser realizado en todos los pacientes con linfoma MALT. La médula ósea puede estar comprometida en 2-15% de los pacientes.

Histología

Los linfomas MALT muestran expansión de la pared gástrica por la proliferación de células linfoides pequeñas. Estas células pueden tener morfología variable incluyendo linfocitos redondos pequeños, linfocitos con núcleo irregular y citoplasma escaso y células con apariencia monocitoide (núcleo redondo y citoplasma claro abundante). El infiltrado se inicia en la zona marginal alrededor de folículos linfoides reactivos y se puede expandir hasta comprometer la pared gástrica. La infiltración del epitelio glandular con destrucción de las glándulas gástricas es frecuente.

Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista endoscópico el diagnóstico diferencial incluye la gastropatía asociada a Hp, donde los cambios son mínimos y el adenocarcinoma gástrico donde existe una lesión localizada. El diagnóstico diferencial en la histología incluye la gastritis cuando el infiltrado linfoide es sutil y otros linfomas de células B pequeñas. La inmunohistoquímica permite diferenciar los linfomas MALT de otros linfomas como el de células del manto (CD5+; ciclinaD1+), folicular (CD10+; bcl-6+) y de la infiltración por leucemia linfocítica crónica B (CD5+; CD23+).

Tratamiento

La estrategia más efectiva dependerá del estadio, grado histológico y la presencia de Hp. Estudios han demostrado que alrededor de un 80% de los pacientes con linfoma responderán a la erradicación del Hp con una remisión prolongada (> 10 años de seguimiento), sobre todo aquellos en estadio inicial (Estadio I de Lugano o IE de la Clasificación Ann Arbor). El tiempo para una remisión completa es variable, aunque la mayoría responde entre 1-12 meses. La presencia de compromiso de ganglios loco-regionales o de la t (11;18) está asociada a una baja respuesta a la erradicación del Hp como terapia única. La presencia de esta translocación ha sido asociada a respuesta parcial, recaída de linfoma o presencia de enfermedad histológica residual. En el pasado los linfomas MALT eran frecuentemente tratados con cirugía, sin embargo, estos linfomas son multifocales dentro del estómago y la gastrectomía parcial puede dejar áreas de microlinfoma en el muñón gástrico. Estudios han demostrado que la quimioterapia (clorambucil, ciclosfosfamida, fludarabina) y radioterapia son efectivos en el tratamiento de linfomas Hp negativos o sin respuesta a erradicación. Recientemente, el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) ha demostrado ser efectivo en pacientes con linfoma MALT.

Pronóstico

Los factores más importantes son el estadio y el grado histológico. El linfoma MALT es generalmente una enfermedad indolente con una progresión clínica lenta. Casos con compromiso superficial son más probable que respondan (hasta 100%) que aquellos con compromiso más profundo de la pared o con ganglios linfáticos loco-regionales. Hasta un 80% de los casos lograrán remisión completa con terapia de erradicación de Hp, sin embargo, un porcentaje de estos pacientes (aproximadamente 10%) presentarán una recaída dentro de un período tan largo como 15 meses. En estos pacientes, la recurrencia del linfoma puede ser atribuida a una reinfección por Hp y un segundo curso de tratamiento de erradicación puede lograr una regresión por un período prolongado. Casos de recurrencia también pueden ser atribuidos a un componente de alto grado no diagnosticado en el linfoma inicial. Estudios han demostrado que en pacientes sometidos a cirugía como terapia única, la supervivencia a 5 años es de 90%, sin embargo, la mayoría de estos estudios han tenido un seguimiento

insuficiente para descartar la recurrencia en el muñón gástrico. Pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia presentan resultados similares con una supervivencia a los 5 años de 80-95%. Estos pacientes requieren un seguimiento regular e indefinido con endoscopia. La frecuencia de este seguimiento permanece aún incierta, sin embargo, ésta debe ser precoz al inicio y anual una vez lograda la remisión completa. Una proporción de pacientes con linfoma MALT pueden subsecuentemente desarrollar adenocarcinoma gástrico, probablemente por la presencia de células epiteliales dañadas durante la infección del Hp.

Tabla 1. Estadio de Linfoma MALT gástrico comparando diferentes sistemas

Sistema Estadio de Lugano para los Linfomas Gastrointestinales	Sistema de estadio TNM	Estadio Ann Arbor	Extensión tumoral
Estadio I: confinado al tracto gastrointestinal	T1N0M0 T2N0M0 T3N0M0	IE IE IE	Mucosa, submucosa Muscularis propria Serosa
Estadio II: extensión al abdomen II1: compromiso ganglio local II1: compromiso ganglio distancia	T1-3N1M0 T1-3N2M0	IIIE IIIE	Nodos linfáticos perigástricos Nodos linfáticos regionales más distantes
Estadio IIE: extensión a serosa hasta órganos o tejidos adyacentes	T4N0M0	IIE	Invasión de órganos adyacentes
Estadio IV: compromiso extranodal diseminado o compromiso ganglio supradiafragmático	T1-4N3M0 T1-4N0-3M1	IIIE IVE	Nodos linfáticos a ambos lados del diafragma o metástasis a distancia

Resumen. Puntos claves

1. El estómago es el sitio más frecuente de los linfomas gastrointestinales.
2. Los linfomas MALT corresponden hasta un 10% de las neoplasias gástricas.
3. *Helicobacter pylori* es un carcinógeno clase 1 en la etiología del linfoma MALT.
4. La endosonografía es el método más sensible para determinar el estadio local.
5. El 80% de los linfomas MALT responden a la terapia de erradicación del Hp.

6. El compromiso profundo de la pared gástrica y de los ganglios loco-regionales y la presencia de la translocación (11,18) son factores que disminuyen el porcentaje de respuesta a la erradicación del Hp.
7. La quimioterapia y radioterapia son estrategias efectivas en pacientes con linfoma MALT.
8. El seguimiento endoscópico de por vida es requerido en todos los pacientes con remisión completa de su linfoma MALT.

Referencias

- 1.- Albornoz V. Linfoma gástrico: factores de riesgo y pronóstico. *Gastr Latinoam* 2003; 14: 200-5.
- 2.- Benavides C, Burmeister R, García C, et al. Linfomas primarios del estómago: resultados a largo plazo. *Rev Chil Cir* 2004; 56: 132-6.
- 3.- Lee S, Lee Y, Chung J, et al. Low-grade gastric MALToma: treatment strategy based on 10-year follow-up. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 223-6.
- 4.- Farinha P, Gascoyne R. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1579-1605.
- 5.- Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8018-24.
- 6.- Kim J, Chung S, Choi Y, et al. *H. pylori* eradication for low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is more successful in inducing remission in distal compared to proximal disease. *Br J Cancer* 2007; 7: 1324-8.
- 7.- Asenjo L, Gisbert J. Prevalence of *Helicobacter pylori* in gastric MALT lymphoma: a systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 398-404.
- 8.- Du MQ. MALT lymphoma: recent advances in etiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hematopathol* 2007; 2: 31-42.
- 9.- Morgner A, Schmelz R, Thiede C, et al. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3554-66.
- 10.- Lochlead P. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 281-97.

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

DR. CRISTIÁN MUÑOZ TRONCOSO

Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST corresponden a tumores originados a partir de las células intersticiales de Cajal, ubicadas en los plexos mientéricos de la pared gastrointestinal, las que cumplen un rol fundamental en la motilidad digestiva.

Se caracterizan por la expresión de un receptor de membrana c-kit (CD117) mutante, que tiene actividad tirosina quinasa anormal, condicionando una proliferación celular no regulada.

Representan un tipo infrecuente de tumor de origen mesenquimático, correspondiendo al 0,2% de los tumores gastrointestinales y al 20-30% de todos los sarcomas de partes blandas. Su incidencia en las series reportadas es de 4-10 casos/millón de habitantes/año. Afecta a hombres y mujeres en similar proporción, con una mediana que oscila entre 55 y 65 años.

Histología

La confirmación diagnóstica se apoya en técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular, esencialmente la expresión mayoritaria de c-kit (CD117), presente en más del 95% de los casos. Existen 3 patrones histológicos básicos: fusiforme (70%), epitelioides (20%) y mixto (10%). Se consideran criterios de riesgo para comportamiento maligno (metástasis o recurrencia) al tamaño del tumor primario (> 3 cm) y al grado de actividad mitótica (> 25 mitosis por campo de mayor aumento).

Manifestaciones clínicas

Los GIST frecuentemente cursan de manera asintomática, especialmente en etapas precoces de la enfermedad, constituyendo un hallazgo endoscópico o radiológico. En los casos sintomáticos, las manifestaciones clínicas se relacionan con su localización: dolor abdominal, hemorragia digestiva, masa abdominal, baja de peso, náuseas o anemia. Pueden encontrarse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, pero son más frecuentes en estómago (50%) e intestino delgado (25%). El compromiso de colon (10%), omento/mesenterio

(7%) y esófago (5%) es menos común. Presentan frecuentemente diseminación metastásica al hígado, rara vez a los ganglios linfáticos regionales y prácticamente nunca a pulmón.

Estudio diagnóstico

Tomografía axial computada (TAC)

En la TAC el aspecto característico es de una masa sólida que capta contraste intravenoso y que, en caso de tumores grandes, puede mostrar una apariencia compleja dada por focos de necrosis, hemorragia, o componentes degenerativos. Las metástasis hematógenas comprometen principalmente hígado y peritoneo. La resonancia magnética, en opinión de algunos autores, podría ser mejor que la TAC para la evaluación de metástasis hepáticas.

Endoscopia

Suele mostrarse como una lesión elevada de tipo submucoso, siendo infrecuente la existencia de ulceraciones. Las biopsias endoscópicas convencionales generalmente no consiguen obtener material adecuado para el diagnóstico histológico.

Endosonografía

Los GIST se presentan como lesiones típicamente redondas u ovoides, hipocogénicas con aspecto tipo “vidrio esmerilado”, y con origen en la muscular propia (cuarta capa ecográfica de la pared). Se han propuesto como criterios sugerentes de malignidad: tamaño > 4 cm, forma no oval, y bordes irregulares o mal definidos. Permite obtener material para diagnóstico anatomopatológico mediante aspiración con aguja fina.

Si la sospecha de GIST es alta, la biopsia preoperatoria puede ser prescindible si el tumor es resecable y el paciente es buen candidato quirúrgico.

Tratamiento

Al igual que 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 esta década, con la aparición de los inhibidores de tirosina quinasa (ITQ). Es relevante también la evaluación de la respuesta terapéutica conseguida,

donde las técnicas de imágenes, y especialmente la tomografía de emisión de positrones (PET), cumplen un papel destacado.

Tratamiento de la enfermedad localizada

La resección quirúrgica constituye la terapia de elección, no siendo necesario efectuar linfadenectomía dado lo infrecuente del compromiso ganglionar. Lesiones gástricas < 1 cm y con aspecto endosonográfico benigno son candidatas a seguimiento (control a los 6 y 12 meses), mientras que tumores > 1 cm, dado su potencial maligno, requieren de resección quirúrgica. Los tumores de intestino delgado, habitualmente grandes al momento del diagnóstico, requieren por lo general de cirugía.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

Los ITQ han representado un verdadero hito, dado su eficacia en el control de la enfermedad irreseccable o metastásica, permitiendo un importante aumento en la sobrevida de estos pacientes. El imatinib mesilato o STI571 (Glivec®), utilizado inicialmente para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, se encuentra aprobado por la FDA desde el año 2002 para casos de GIST avanzados o irreseccables. Se utiliza en dosis de 400 mg/día vía oral. Los logros conseguidos han hecho postular su posible rol como terapia adyudante en casos de alto riesgo de recurrencia o neoadyudante para transformar una enfermedad irreseccable en candidata a cirugía. La duración óptima de la terapia con imatinib en pacientes respondedores no está definida, sin embargo, la evidencia actual aconseja un tratamiento continuo hasta el desarrollo de progresión de la enfermedad o en forma indefinida si ésta no ocurre. Una nueva generación de ITQ se encuentra en desarrollo, reportándose experiencias alentadoras con sunitinib o SU11248 (Sutent®) en pacientes con resistencia primaria o adquirida al imatinib. Estudios *in vitro* con PKC412 han mostrado actividad contra ciertos tipos mutantes (D816V y D816Y49).

Para la evaluación de la respuesta terapéutica, el TAC helicoidal y el PET representan las mejores alternativas. Se recomienda el seguimiento con TAC helicoidal inicialmente cada 3 a 4 meses. La progresión de la enfermedad se puede reflejar en la aparición de nuevas lesiones o en el crecimiento o aumento de la densidad de las lesiones ya existentes. La evaluación funcional del PET, por su parte, es altamente sensible, siendo capaz de evidenciar respuesta a los pocos días de terapia.

Referencias

- 1.- Muñoz C, Sabah S, Navarro A, et al. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Revisión de la literatura. *Gastr Latinoam* 2006; 17: 43-51.
- 2.- Tarn C, Godwin A. Molecular research directions in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 473-86.
- 3.- Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
- 4.- Demetri G, Benjamin R, Blanke C, et al. NCCN Task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST)-expansion and update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2 (suppl 1): S1-26.
- 5.- Nickl N. Gastrointestinal stromal tumors: new progress, new questions. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 482-7.
- 6.- Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.
- 7.- Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing D, et al. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol* 2005; 15: 1407-14.
- 8.- Demetri G, Van Oosterom A, Garrett C, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-38.

— CARCINOIDES GASTROINTESTINALES —

DR. ROMÁN CABEZÓN GIL

Introducción

El término carcinoide fue ideado por Siegfried Oberndorfer en 1907 refiriéndose a un tumor de lento crecimiento y de comportamiento benigno. En la actualidad, se privilegia la denominación Tumor Neuro Endocrino (TNE) que engloba a un grupo de tumores originados en las células del sistema neuroendocrino (islotos pancreáticos, intestino, epitelio respiratorio o células parafoliculares tiroideas), que comparten características histológicas e inmunohistoquímicas, además de la capacidad de secretar diversas hormonas, péptidos y aminas bioactivas. Los TNE corresponden a distintas estirpes celulares y presentan una gran heterogeneidad morfológica, biológica y de comportamiento clínico variable. Dependiendo del sitio de origen, se les clasifica en aquellos derivados del intestino anterior (respiratorios, estómago, duodeno, páncreas, biliares), intestino medio (intestino delgado, apéndice, ciego, colon proximal) e intestino posterior (colon distal y recto).

En los TNE, los criterios morfológicos clásicos de neoplasia tienen una aplicación limitada. La clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) reserva el término carcinoide sólo para aquellos TNE bien diferenciados y con un índice de proliferación (IP) menor del 2%, a diferencia de los carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados (IP > 2% y < 15%) y los carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados (IP > 15%). Los TNE son en general de lento crecimiento aunque pueden ser muy agresivos. Su incidencia es de 2 a 5/100.000/año y parece estar en alza. Corresponden al 0,49% de todos los tumores malignos del organismo y 67% son de origen gastrointestinal. Entre 10 y 30% se asocian a otro tumor no carcinoide (gastrointestinal, pulmonar, mama, etc) y con frecuencia son multicéntricos. La gran mayoría son esporádicos y menos frecuentemente se asocian a síndromes hereditarios (MEN1, Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo I). La sobrevida global a 5 años es de 70-80%, aún cuando 30-50% de los casos tienen enfermedad diseminada al momento del diagnóstico. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, de las últimas décadas, no se ha logrado un significativo aumento de la sobrevida a largo plazo.

Cuadro clínico y diagnóstico

La mitad de las veces se presentan como hallazgo en un paciente asintomático o bien con síntomas inespecíficos (efecto de masa o fibrosis mesentérica inducida por el tumor) que son de aparición tardía, lo que condiciona una latencia de varios años hasta el momento del diagnóstico. El síndrome carcinoide (enrojecimiento de cara, tronco superior y diarrea, presentes en 75% de las veces, con o sin broncoespasmo) aparece en 10% de los casos, de preferencia en presencia de TNE de intestino medio, en relación a factores precipitantes (ejercicio, ingesta de alimentos ricos en tiramina, alcohol) e indica la presencia de metástasis hepáticas, compromiso retroperitoneal, ovárico o pulmonar. Es secundario a la acción de factores bioactivos secretados por el tumor. Menos frecuente y más tardío es el compromiso cardíaco (45-77% de los pacientes con síndrome carcinoide), que se manifiesta principalmente por insuficiencia tricuspídea y/o estenosis pulmonar.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, la medición plasmática de sustancias bioactivas, la imagenología y la histología. En presencia de síndrome carcinoide (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%. La medición de cromogranina A en suero (glicoproteína almacenada en gránulos secretores de las células neuroendocrinas), es un buen método de screening por su alta sensibilidad (95%), con especificidad de 80%. A diferencia del 5-OHIA, es de utilidad también en TNE no secretores. La cintigrafía utilizando el análogo de somatostatina octreotride (indio-111-octreotride, Octreoscan), es el método de elección para el diagnóstico del tumor primario y sus metástasis, así también para su etapificación, la predicción y monitoreo de respuesta a tratamiento con análogos de somatostatina. Su sensibilidad es cercana al 80% (> 90% en pacientes con SC); y puede ser mayor aún si se le asocia a SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), en especial para evaluación del hígado. Si bien el Octreoscan aporta valiosa información en el estudio de la mayoría de los TNE, su alto costo para la realidad nacional, lo hace de fundamental utilidad para:

a) Detección de metástasis en presencia de TNE primarios de alta agresividad: TNE gástricos tipo 3, TNE de intestino delgado mayores de 2 cm o con presencia de adenopatías locales o reacción desmoplásica peritoneal, TNE apendiculares o rectales mayores de 2 cm o TNE de colon.

b) Detección de tumor primario en presencia de metástasis hepáticas o síndrome carcinoide.

En el diagnóstico del tumor primario la estrategia es multimodal, con rendimientos variables dependiendo de la ubicación, el tamaño y el grado de diseminación. Exámenes como la resonancia magnética y la tomografía axial computada (TAC) son útiles para el diagnóstico de metástasis hepáticas, el compromiso mesentérico por fibrosis y reacción desmoplástica característica y/o la presencia de masas mesentéricas (sensibilidad de alrededor del 80%). En su conjunto estos métodos, sumados a enteroclisia por TAC, cápsula endoscópica, enteroscopia de doble balón, arteriografía y otros, pueden identificar hasta 10 a 15% más de tumores primarios no identificados por el Octreoscan. La endosonografía tiene su mayor rendimiento en el estudio de TNE de duodeno-páncreas (sensibilidad de 60% y 90%, respectivamente), y recto. La cintigrafía ósea con tecnecio-99-MDP tiene una alta sensibilidad (> 90%) para la detección de metástasis óseas.

Tratamiento del tumor primario

Los **TNE gástricos** corresponden al 8% de los TNE gastrointestinales, aparecen en mayores de 60 años y se presentan como nódulos submucosos que pueden estar ulcerados. Se les ha clasificado en tres grandes grupos:

Los de tipo 1 son los más frecuentes (65% de los TNE gástricos), se asocian a gastritis crónica atrófica e hipergastrinemia (1-7% de los casos con gastritis crónica atrófica desarrollan un TNE gástrico). Son generalmente múltiples, menores de 1 cm y se ubican en fondo y/o cuerpo. Su comportamiento es benigno (sobrevida a 5 años > 95%).

Los de tipo 2 corresponden a 14% de los TNE gástricos, se asocian a hipergastrinemia secundaria al síndrome de Zollinger-Ellison y a MEN1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1), su tamaño es en general menor 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 el tratamiento consiste en la sola observación y control periódico o bien la resección endoscópica (tumores menores de 2 cm y menos de 5 lesiones), o quirúrgica (tumores mayores de 2 cm o más de 5 lesiones), considerando la antrectomía si aparecen nuevas lesiones durante el seguimiento posterior.

Los TNE tipo 3 (esporádicos, gastrinemia normal) corresponden a 21% de los TNE gástricos, son generalmente únicos, ubicados en el antro o fondo, de mayor tamaño y comportamiento agresivo (24-55%

metástasis, 33% sobrevida a 5 años). Se tratan con resección quirúrgica amplia en forma similar a un adenocarcinoma.

Los **TNE duodenales y de yeyuno proximal** son infrecuentes (menos del 2% de los TNE gastrointestinales), aunque de comportamiento agresivo (40% metástasis locales o a distancia si es mayor de 2 cm). Los más frecuentes son los gastrinomas duodenales, en 30% de las veces asociados a MEN1, neurofibromatosis tipo 1 o a síndrome de Zollinger-Ellison. El tratamiento es quirúrgico.

Los **TNE de íleon y yeyuno distal** con frecuencia se diagnostican en forma tardía (metástasis, SC o durante cirugía motivada por complicación abdominal), y en 20-30% de los casos se asocian a otro tumor no carcinóide o a multicentricidad. Suelen además presentarse con metástasis aún con primarios menores de 1 cm (60% locales, 16% distantes). La gran mayoría se ubica a menos de 60 cm de la válvula ileocecal, corresponden al 45% de los TNE gastrointestinales y al 30% de todos los tumores del intestino delgado. Su sobrevida a 5 años es de 60% (30% si existen metástasis hepáticas). El tratamiento es principalmente quirúrgico (resección del tumor primario), el manejo del SC y las metástasis.

Los **TNE apendiculares** (8% de los TNE gastrointestinales) se presentan en general como un hallazgo durante la apendicectomía (0,3% de éstas). El tratamiento es quirúrgico: apendicectomía si es menor de 2 cm; hemicolectomía si es de mayor de 2 cm, presencia de adenopatías locales, histología atípica, invasión de muscular propia, de la base apendicular o compromiso del meso apéndice (aunque estas últimas dos indicaciones son discutibles).

El 50% de los **TNE rectales** es asintomático (hallazgo endoscópico: nódulos submucosos). Corresponden al 22% de los TNE gastrointestinales y se presentan en promedio a los 50 años de edad. El tratamiento dependerá de su tamaño y la presencia de metástasis: en los menores de 1 cm, basta con la resección local. En los mayores de 2 cm (frecuentemente con metástasis): resección anterior, baja o abdomino perineal. En lesiones de 1-2 cm la conducta es controvertida: cirugía abierta o resección local amplia dependiendo de la presencia o no de microinvación vascular o neural, histología atípica, compromiso muscular propia o la existencia de ganglios linfáticos comprometidos (endosonografía). Las sobrevidas a 5 años son de 90-49 y 26% para enfermedad local, regional y distante, respectivamente.

Los **TNE de colon** corresponden al 14% de los TNE gastrointestinales y la mitad de ellos son cecales. Tienden a tener un compor-

tamiento agresivo (sobrevida a 5 años: 76-72 y 30% para enfermedad local, regional y distante, respectivamente) y se presentan como complicación abdominal o masa. El tratamiento es quirúrgico en forma similar a un adenocarcinoma.

Tratamiento paliativo

Se cuenta con diversos tratamientos paliativos cuyo objetivo es la supresión o disminución de los síntomas y la supresión del crecimiento tumoral. El tratamiento debe ser individualizado, balanceando el manejo de los síntomas propios de la producción hormonal con aquellos relacionados con el efecto de masa tumoral. Considerando la lenta evolución natural de la enfermedad, en pacientes con enfermedad oligo o asintomática, la conducta es en general expectante. Los análogos de la somatostatina (octreotride, lanreotide) tienen 80% de efectividad en el tratamiento del SC y son la primera elección. Su efecto se basa en la acción antisecretora y posiblemente inhibitoria del crecimiento tumoral propia de la somatostatina (con la excepción de los insulinomas pancreáticos, más del 80% de los TNE tiene receptores a ésta). Se logra estabilización del tumor entre 30 y 50% de los casos, reportando menos del 10% en la regresión tumoral, cifras similares a las reportadas con interferon alfa, aunque sin sus efectos colaterales, salvo la aparición de colelitiasis en hasta 50% de los casos. Los antiserotoninérgicos ciproheptadina y ondansetron tienen un rol en el manejo de la diarrea. La disminución de la masa tumoral ya sea mediante ablación o cirugía es útil para aminorar los síntomas del SC y puede mejorar la supervivencia. Dado el variable comportamiento biológico de los TNE y los escasos estudios randomizados y controlados, es difícil extrapolar y comparar los resultados de los distintos tratamientos entre sí. La quimioterapia, la embolización, la radioterapia con análogos de la somatostatina marcados o la cirugía, tienen como principal indicación el manejo de síntomas, en los casos en que ha fallado otro tipo de tratamiento previo. Con la quimioterapia se obtiene en promedio 25% de respuesta tumoral y una mejoría de síntomas entre 73-100%. Los diversos métodos de ablación (embolización, quimioembolización, radiofrecuencia) son altamente efectivos para aliviar síntomas y logran además, alrededor de 35% de respuesta tumoral (8-80%), aunque transitoria (en el rango de 6 a 36 meses). Con terapia utilizando análogos de la somatostatina radioactivos (Ytrio-131- octreotride y otros) se ha reportado remisión parcial del tumor (10-30%), y también estabilización de éste en rangos de entre 53 y 79% de los casos. La

combinación de estas terapias paliativas pudiera ser beneficiosa en algunos casos seleccionados. Infrecuente, pero con dramáticas consecuencias, la crisis carcinoide se puede precipitar por stress quirúrgico o anestésico. Se caracteriza por flush, taquiarritmias, compromiso de conciencia, broncoespasmo, hiper o hipotensión y se previene con el uso de octreotide preoperatorio. Los betamiméticos pueden agravar el broncoespasmo, por lo que se recomienda el uso de bromuro de ipratropio.

Nuevas terapias actualmente en fase II incluyen el uso de anticuerpos monoclonales anti factor de crecimiento del endotelio vascular (bevacizumab), inhibidores de la tirosin kinasa (sunitinib), además de otros, reservados aún para su uso sólo en protocolos controlados.

Referencias

- 1.- Modlin I, Oberg K, Chung D, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.
- 2.- Modlin I, Latich I, Zikusoka M, et al. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 572-82.
- 3.- Modlin I, Kidd M, Latich I, Zikusoka M, Shapiro M. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-51.
- 4.- Robertson R, Geiger W, Davis N. Carcinoid tumors. *Am Fam Physician* 2006; 74: 429-34.
- 5.- Neuroendocrine tumors. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf (Conexión 2-7-2008).
- 6.- Ramage J, Davies A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 (Suppl 4): iv 1-16.
- 7.- Moran C, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 395-407.
- 8.- Kulke M. Clinical presentation and management of carcinoid tumours. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 433-55.
- 9.- Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II-specific NE tumour types. *Acta Oncol* 2004; 43: 626-36.
- 10.- Yao J, Hoff P. Molecular targeted therapy for neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 575-81.

ENFERMEDAD CELÍACA

DRS. SYLVIA ALEGRÍA QUEVEDO Y
JUAN CARLOS WEITZ VATTUONE

Epidemiología

La enfermedad celíaca (EC) considerada antiguamente como un síndrome de malabsorción de baja frecuencia, que ocurría generalmente en sujetos (niños) caucásicos, actualmente se reconoce que se presenta en adultos y niños. En estudios recientes en distintas partes del mundo indican que la enfermedad es frecuente, se presenta en alrededor del 1% de la población, y ocurre no sólo en pacientes con síntomas gastrointestinales, sino también en familiares de primer y segundo grado, y en pacientes con diversos desórdenes aún en la ausencia de síntomas gastrointestinales (Tabla 1, adaptado de Fassano et al).

Tabla 1. Prevalencia de E. Celíaca

Parientes de primer grado	1:22
Parientes de segundo grado	1:39
Parientes sintomáticos	1:56
Grupos sin riesgo	1:133

El aumento en el diagnóstico de la EC se debe a varios factores, incluyendo la mayor disponibilidad y sensibilidad de los test diagnósticos, a un aumento de la preocupación del cuerpo médico e incluso la mayor difusión en la población.

Patogenia

La EC resulta de la interacción entre el gluten y factores inmunes, genéticos y ambientales. Esta patología es inducida por la ingestión de una proteína, el gluten, la que se encuentra en el trigo, cebada y centeno; ella es digerida por enzimas intestinales hacia aminoácidos y péptidos. La gliadina, fracción soluble en alcohol del gluten, contiene los componentes tóxicos tales como la fracción alfa gliadina, que es resistente a la degradación gástrica, pancreática y a las proteasas de la membrana intestinal. En el epitelio, la gliadina daña las células epiteliales, lo que resulta en un aumento de la expresión de la interleukina-15, que a su vez activa los linfocitos intraepiteliales. Estos linfocitos se hacen citotóxicos y destruyen a los enterocitos. Du-

rante las infecciones o como resultado de los cambios de permeabilidad, la gliadina entra a la lámina propia, donde es deaminada por transglutaminasa tisular, permitiendo la interacción con HLA-DQ2 o DQ8 en la superficie de las células presentadoras de antígeno, estas células procesan los péptidos derivados del gluten y lo presentan a los linfocitos T CD4, lo que resulta en la producción de citoquinas que causan daño a los tejidos. Esto conduce a la atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas, así como la activación de linfocitos B productoras de anticuerpos.

Factores genéticos

La influencia genética en la patogénesis de la enfermedad celíaca está reflejada por su mayor incidencia en familiares de 1° y 2° grado que en la población general.

Las evidencias sugieren que la enfermedad es un desorden poligénico que compromete genes del complejo de histocompatibilidad mayor (HLA) y genes no HLA y los más importantes identificados son el HLA- DQ2 y HLA- DQ8.

Los estudios realizados en gemelos idénticos apuntan a que la contribución de los genes HLA confieren alrededor de 80% de riesgo genético, por lo que su presencia es necesaria, pero no suficiente, siendo el resto atribuible a genes no HLA, aún no bien definidos o probablemente a la presencia fundamental de factores ambientales para el desarrollo de la enfermedad.

Factores ambientales

El factor ambiental más importante es el gluten, ampliamente distribuido en un gran número de alimentos y productos alimenticios. Se ha observado que la introducción precoz de gluten antes de los 4 meses de edad, se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de la EC, *versus* los que lo reciben después de los 7 meses. Sin embargo, la coincidencia de la introducción del gluten con el período de lactancia, puede ser un factor de protección más importante para reducir al mínimo el riesgo de enfermos celíacos. Por otra parte, la ocurrencia de determinadas infecciones gastrointestinales, tales como la infección por Rotavirus, también aumentarían el riesgo de desarrollar una EC posteriormente.

Clínica

El espectro clínico de la EC se ha ampliado considerablemente en esta última década, cumpliendo el postulado de Logan de que la prevalencia de la EC se comporta como un iceberg, donde el área por

debajo de la línea de flotación, representa el número de casos no diagnosticados (latentes o silentes) y el área por encima (la punta del iceberg) corresponde al número de casos diagnosticados clínicamente.

Enfermedad celiaca silente: Individuos asintomáticos, pero presentan lesiones histológicas características de la mucosa intestinal, que se normaliza al suspender el gluten de la dieta. Los estudios serológicos en la población general han permitido identificar a estos pacientes. Muchos de ellos pertenecen a grupos de alto riesgo tales como portadores de diabetes mellitus, hipotiroidismo, talla baja y síndrome de Down.

Enfermedad celiaca latente: Se refiere a aquellos pacientes que previamente tuvieron una biopsia intestinal con atrofia severa de las vellosidades, que se normalizó al retirar el gluten de la dieta, y que al reintegrar su ingesta permanecen asintomáticos y presentan ausencia de lesiones intestinales. El significado clínico de esta entidad es poco claro y algunos individuos pueden tolerar una dieta con gluten por años antes de desarrollar una recaída o algunos individuos pueden ser ejemplo de una intolerancia al gluten transitoria.

Enfermedad celiaca clásica: Se presenta con mayor frecuencia en niños menores de los 2 años de edad, sus síntomas y signos se presentan en la Tabla 2.

Estos niños presentan deposiciones pastosas, abundantes, con características esteatorreicas, vómitos, cambios de carácter y bajo ascenso ponderal al inicio y posteriormente compromiso de la talla. Al examen físico el paciente puede presentar un aspecto triste, irritable, con panículo adiposo escaso y signos carenciales como pelo ralo y quebradizo, piel seca, conjuntivas pálidas, queilitis y glositis. El abdomen es prominente y las nalgas aplanadas con atrofia muscular proximal de las extremidades inferiores lo que le da el aspecto característico a estos pacientes.

Tabla 2. Características clínicas. Presentación temprana de enfermedad celiaca (9-18 meses)

Síntomas	Signos
Diarrea	Carenciales
Pérdida de peso	Distensión abdominal
Vómito	Atrofia muscular
Anorexia	Desnutrición/ falta de crecimiento
Distensión abdominal	Palidez
Irritabilidad	Retraso sicomotor
Hematomas	Raquitismo

Enfermedad celíaca del adulto: El espectro clínico es muy amplio, desde pacientes totalmente asintomáticos hasta pocos meses antes del diagnóstico, a otros que han sido sintomáticos durante toda la vida. Algunos diagnosticados en la niñez permanecen un largo tiempo casi asintomáticos, otros que al no seguir con su dieta se han mantenido siempre con algún grado de molestias, especialmente digestivas.

Así como el abanico de síntomas es extenso, lo mismo ocurre con las edades de presentación, y estudios internacionales mencionan que sobre el 20% son mayores de 50 años.

Los síntomas pueden ser digestivos y/o extradigestivos, únicos o múltiples. Se presenta como un cuadro de diarrea crónica, anemia, hipoalbuminemia y baja de peso importante (clásico) a síntomas mínimos de variable intensidad: dispepsia, pirosis, náuseas, meteorismo, dolor abdominal recurrente, diarreas intermitentes, constipación, baja de peso, etc. En gran número de casos las molestias sugieren un intestino irritable, y muchos pacientes consultan a varios médicos a lo largo de su vida (10 o más años) antes del diagnóstico.

Dentro de las manifestaciones extradigestivas destacan: anemias por déficit de hierro, mixtas de larga data o por mala respuesta al tratamiento (2-5% de ellas son EC); las lesiones dermatológicas como dermatitis herpetiforme o aftas bucales recurrentes (10-40% de EC la padecen) y osteopenia u osteoporosis en jóvenes, o en mayores, sin etiología clara. Además, se puede observar infertilidad, depresiones, irritabilidad, miopatías, etc. Por la alta asociación con las patologías autoinmunes, todo paciente portador de alguna de ellas debería estudiarse.

Algunos pacientes sólo presentan alteraciones del laboratorio como hipertransaminemias (hasta 50% de los EC), y recientemente se ha descrito aumento de enzimas pancreáticas.

Crisis celíaca: Cuando la enfermedad evoluciona sin tratamiento puede aparecer esta forma grave, caracterizada por deposiciones líquidas abundantes, deshidratación, hemorragias cutáneas y/o digestivas por hipoprotrombinemia, la cual es independiente de vitamina K, tetania, hipocalcemia, hipoalbuminemia e hipokalemia.

Diagnóstico

El diagnóstico de EC se basa en la clínica, el estudio serológico e histológico. Al sospechar esta enfermedad se deben solicitar anticuer-

pos antiendomiso (AAE), antitransglutaminasa (AAT) y niveles de IgA sérica, ya que un déficit de esta inmunoglobulina (1: 300 a 1: 800) da resultados falsamente negativos de AAE como AAT. La sensibilidad de AAE varía de 90 a 95%, con especificidad cercana al 100%. La AAT presenta una especificidad de 92 a 97% y sensibilidad de 90-94%. La ejecución de ambas mejora la sensibilidad acercándose al 100%.

A pesar de estas sensibilidades, existen pacientes (con IgA normal) que son serológicamente negativos, algunos autores los han descrito en casos graves, y en nuestra experiencia alcanzan un 6%. Por lo tanto, en un caso con fuerte sospecha clínica y serología negativa, deben solicitarse biopsias de duodeno.

Algunos de estos casos negativos pueden virar a positivos en el tiempo si no cumplen con la dieta.

Actualmente, se están probando test que determinan IgG como la anti gliadina II (gliadina deaminada) o antitransglutaminasa-IgG o la combinación de técnicas en un kit que mejora la sensibilidad para estos casos negativos para AAE y AAT.

La serología sirve además, para controlar el cumplimiento de la dieta, ya que se negativiza al cumplirla y se positiviza al ingerir gluten. Por lo anterior, es fundamental que un paciente con sospecha de EC debe mantener dieta normal en el momento de efectuarse la serología.

El paciente sospechoso debe ser sometido a endoscopia y toma de biopsias de segunda porción de duodeno, idealmente 4 o más muestras, y en forma escalonada. La confirmación del diagnóstico se basa en biopsias que muestran atrofia de diverso grado de la mucosa duodenal.

Actualmente, se está empleando la clasificación de Marsh modificada por Oberhuber para las biopsias duodenales. Esquemáticamente consiste en tipo **0** o normal, el **I** linfocitosis intraepitelial (LIE), **II** LIE más hiperplasia de criptas; **III a** atrofia parcial de vellosidades y relación 1:1 cripta/vellosidad; **III b** atrofia subtotal de vellosidades y **III c** atrofia total. El grado **IV** atrofia hipoplásica. Existe relación directa entre mayor daño y positividad serológica.

La etapa I de LIE debe ser clínicamente muy bien evaluada, pues 70% no corresponde a EC (giardiasis, cryptosporidiosis, Crohn, alergias alimentarias etc) e incluso se debe a la presencia de *H. pylori* que al tratarlo mejora.

El consenso de la ACHED (2006) recomendó en las biopsias en etapa I, concluir linfocitosis intraepitelial y no clasificarlo como Marsh,

para no inducir a sobrediagnosticar la EC, con un hallazgo muy inespecífico.

Al practicar la endoscopia oral ya sea de un paciente con sospecha de EC o de otra causa, se debe observar cuidadosamente la segunda porción de duodeno y las lesiones descritas en esta patología son las siguientes: patrón tipo mosaico, festoneado de los pliegues, mucosa de aspecto nodular, disminución y ausencia de pliegues, vasos sumucosos visibles y erosiones múltiples. La sensibilidad de estos marcadores es variable (54 a 88%), pero su especificidad es sobre 90%. Se puede mejorar la visualización de los marcadores con inmersión en agua, tinciones o magnificación. Es importante recordar que este tipo de lesiones se pueden encontrar en enfermedad de Crohn, giardiasis y enteritis eosinofílica, entre otras.

El mensaje principal es que un aspecto de una mucosa normal no garantiza una biopsia normal y que la sola detección de estas lesiones no reemplaza a las biopsias en el diagnóstico de EC, ya que además es la herramienta para los controles posteriores.

La indicación de la cápsula endoscópica o enteroscopia se debe reservar para EC refractaria o para detectar complicaciones como la yeyunitis erosiva o neoplasias del intestino delgado.

Estudios complementarios

En la EC, el estudio de parámetros generales, debe incluir hemograma, albuminemia, calcemia, glicemia, perfil hepático etc. Y además, función tiroidea, densitometría, etc.

Estudio de la familia

Se recomienda estudio de parientes de primer y segundo grado, cuya prevalencia es 4 a 22%.

Complicaciones

Enfermedad celíaca refractaria

Se considera refractaria cuando se está llevando la dieta libre de gluten por más de un año y no tiene mejoría clínica ni histológica.

Yeyunitis ulcerativa

Complicación de muy mal pronóstico, que consiste en ulceraciones del yeyuno e íleon, junto a malabsorción y nula respuesta a la dieta. Se le asocia al igual que la EC refractaria, al linfoma denominado EATL (Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma).

Tumores

Es un tema muy controvertido, pues existen trabajos que apoyan la mayor prevalencia así como otros que la niegan. La últimas publicaciones dan un riesgo relativo mayor para tumores tipo linfoma no Hodgkin de intestino delgado; adenocarcinoma de intestino delgado y gástrico, y menor prevalencia de cáncer de mama.

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento de la EC es fácil de prescribir, pero muy complejo para nuestros pacientes, y consiste en mantener de por vida un régimen sin gluten. De esta manera se deben abandonar los productos derivados del trigo, cebada y centeno. Actualmente se conoce que avena se puede consumir y que por su contaminación con trigo había llevado a proscribirla. Además de evitar los alimentos que conocidamente contienen gluten, se debe prohibir la ingesta de alimentos que contengan preservantes o aditivos que puedan contener trazas de estos antígenos.

Se debe instruir al paciente y a su familia, pilar fundamental en el apoyo del tratamiento especialmente en niños y jóvenes.

El paciente debe estar consultando por el contenido de los alimentos, leer la rotulación, así como interiorizarse de la lista de productos testeados periódicamente.

Se recomienda que el paciente participe en los grupos de enfermos celíacos, en nuestro medio COACEL (www.coacel.cl) y Fundación CONVIVIR (www.fundacionconvivir.cl). Se ha comprobado que además del apoyo profesional y familiar, la adhesión a la dieta se cumple mejor en los pacientes asociados a este tipo de organizaciones.

Además de la dieta de por vida, al paciente se le debe suministrar suplementos como calcio, vitaminas y fierro, si lo requieren.

En los casos graves o refractarios se prescribe corticoides o inmunomoduladores.

Los pacientes deben controlarse periódicamente con especialista, y entre los 6 meses al año del diagnóstico, debe someterse a estudio serológico para controlar su adhesión a la dieta y endoscopia para analizar la evolución de la lesión intestinal.

Posteriormente, se recomienda testear con serología una vez al año, así como estudio completo con exámenes generales.

En los casos de no respuesta de la EC al tratamiento, diferentes publicaciones muestran que la gran mayoría es por no respetar la dieta sin gluten. Se debe revisar cuidadosamente este aspecto ya sea por

ingesta involuntaria o voluntaria, para así evitar gastos en estudios complementarios. La otra causa es que se trate de otra patología (insuficiencia pancreática, intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano, colitis linfocítica, enfermedad inflamatoria intestinal, etc) o de complicaciones antes descritas.

Referencias

- 1.- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.
- 2.- Green P, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.
- 3.- Logan R. Coeliac disease. *Lancet* 1990; 336: 633.
- 4.- Hill I, Dirks M, Liptak G, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol* 2005; 40: 1-19.
- 5.- Wolters V, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 190-5.
- 6.- Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid L. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 373-87.
- 7.- Telega G, Bennet T, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 164-8.
- 8.- van Heel D, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 1037-46.
- 9.- Bai J, Zeballos E, Fried M, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Enfermedad celiaca. En: www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/enfermedad_celiaca.pdf (conexión 23-5-08).
- 10.- Hopper A, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders D. Adult coeliac disease. *BMJ* 2007; 335: 558-62.

PARASITOSIS INTESTINALES

DR. JUAN CARLOS WEITZ VATTUONE

Epidemiología

Existe una estrecha relación entre saneamiento ambiental, condiciones socioeconómicas e infección parasitaria. En la medida que nuestro país ha ido mejorando esos parámetros, estas infecciones han disminuido drásticamente, quedando bolsones en algunas zonas rurales o sin condiciones básicas.

Estos mismos adelantos llevan consigo cambios en la moda culinaria y mayor acceso a otros tipos de alimentos o formas de preparación (crudos o insuficientemente cocidos), lo que se ha traducido en el aumento de agentes que antes no tenían importancia clínica. A su vez, el mayor poder adquisitivo se acompaña de un incremento en los viajes al extranjero, donde se adquieren agentes poco frecuentes o inexistentes en Chile, y a los que debemos estar alertas.

Finalmente, debemos estar atentos a los agentes que afectan a pacientes con inmunodeficiencia, ya sea adquirida o por tratamiento inmunosupresor, cuyo tratamiento y prevención son fundamentales.

Clínica

Esquemáticamente se dividen en protozoosis y en helmintiasis.

Protozoosis

1. Amebiasis

La prevalencia actual es bajísima, sólo relevante en zonas rurales.

La forma de presentación más importante es la disentería. Muy raras son las formas extraintestinales (absceso hepático). Esta infección no es más frecuente en inmunocomprometidos.

2. Balantidiasis

La infección humana es infrecuente y se presenta con colitis. El cerdo es el reservorio del parásito, por lo que los antecedentes epidemiológicos son fundamentales.

3. Blastocistosis

Protozoosis controvertida, aparentemente capaz de producir cuadros agudos y raramente crónicos. Se recomienda tratar si no existe otro agente en las deposiciones.

4. *Cryptosporidiosis*

Causa diarrea aguda, inicialmente febril. En inmunocomprometidos provoca diarrea crónica severa, en ocasiones con malabsorción y manifestaciones extraintestinales (vía biliar). Muy importante su búsqueda en pacientes con SIDA y diarrea.

5. *Cyclosporiasis*

Cyclospora cayetanensis es un protozoo similar al anterior, provoca diarrea aguda especialmente en niños, pero menos prevalente. En nuestro medio debe buscarse en diarrea del viajero prolongada. Afecta a inmunocomprometidos de similar forma que cryptosporidiosis.

6. *Giardiasis*

Se localiza en intestino delgado y produce diarrea aguda en niños y adultos. Ocasionalmente diarrea intermitente e incluso crónica. Es importante su prevalencia en jardines infantiles. No es un problema en inmunocomprometidos.

7. *Isosporosis*

Causa diarrea aguda severa acompañada de compromiso del estado general y baja de peso. Destaca la eosinofilia en los inmunocompetentes. En inmunocomprometidos provoca diarrea crónica e incluso compromiso de vía biliar en SIDA.

8. *Microsporidiosis*

Actualmente, se reconocen cuatro especies capaces de afectar el tubo digestivo (*Enterocytozoon bienewisi*, *Encephalitozoon intestinalis*, *E. hellem* y *E. cuniculi*). Producen diarrea crónica en inmunocomprometidos, especialmente con SIDA, e incluso cuadros generalizados graves. Pero también se ha reconocido como productores de diarrea del viajero.

9. *Sarcocystosis*

Muy infrecuente. Se adquiere al ingerir carne de vacuno o de cerdo insuficientemente cocida. Los síntomas son similares a la isosporosis aguda.

10. *Comensales*

Es un grupo de protozoos no patógenos, y se mencionan para saber reconocerlos como tal: *Entamoeba coli*, *Iodamoeba bütschlii*, *Chilomastix mesnili* y *Trichomonas hominis*.

Helmintiasis

1. *Anisakiasis*

Infección producida por larvas de *Anisakis* o *Pseudoterranova* tras ingesta de pescado crudo o insuficientemente cocido. Estas larvas se pueden incrustar en la mucosa gástrica o en la pared intestinal, ocasionando dolor intenso, vómitos y puede complicarse de íleo o perforación intestinal. Más frecuente es la eliminación de la larva por la boca o con los vómitos. Esta afección ha aumentado en Chile por el mayor consumo de pescado crudo.

2. *Ascariasis*

De mayor prevalencia en niños de áreas rurales del sur del país. Su cuadro clínico está determinado por la etapa de su ciclo vital: síntomas respiratorios (ciclo en pulmón) o digestivos inespecíficos.

3. *Difilobotriasis*

Se adquiere al consumir pescados crudos o insuficientemente cocidos de agua dulce (*D. latum* y *D. dendriticum*) o de mar (*D. pacificum*). Los síntomas son inespecíficos y anemia megaloblástica se observa en 3% de los pacientes con *D. latum*.

4. *Hymenolepiasis*

De preferencia en niños, sintomatología inespecífica.

5. *Oxiuriasis*

Es una parasitosis frecuente, especialmente en niños. Produce prurito anal, nasal o genital por vulvovaginitis. Recordar que es una parasitosis familiar.

6. *Teniasis*

Se adquiere por consumir carne insuficientemente cocidas de vacuno (*T. saginata*) o de cerdo (*T. solium*). Más frecuentes en el adulto. Sus síntomas son inespecíficos y pueden eliminar proglótidas. La cisticercosis se produce por ingestión de huevos de *T. solium* en alimentos contaminados.

7. *Tricocefalosis*

Sólo produce síntomas cuando la infección es masiva, de preferencia en niños desnutridos.

Diagnóstico

Hemos simplificado en tablas en que se mencionan la parasitosis, el método de elección en nuestro medio y las alternativas.

Protozoosis

Parasitosis	Método elección	Alternativa	Situaciones especiales	Otros
Amebiasis	PSD con fijador PAF	PSD fijador habitual	Serología: invasión tisular	Bp colon
Balantidiasis	PSD	Bp colon		
Blastocistosis	PSD			
Cryptosporidiosis	Z. Neelsen	Bp l delgado o colon		Monoclonales en Elisa o IFI
Cyclosporiasis	Z. Neelsen	Ex luz Uvioleta		Bp intestinal
Giardiasis	PSD	Bp l. delgado		
Isosporosis	Z. Neelsen	PSD		Bp l. delgado; flotación
Microsporidiosis	Tinción tricrómica	Bp intestinales		M. electrónica
Sarcocystosis	PSD			

PSD= parasitológico seriado de deposiciones; Bp: biopsia; IFI: inmunofluorescencia

Helmintiasis

Parasitosis	Método elección	Alternativa	Situaciones especiales	Otros
Anisakiasis	Observación endoscopia		Estudio pieza operatoria	Estudio ejemplar eliminado por boca
Pseudoterranovosis				
Ascariasis	PSD	Ex directo de heces o vómitos		
Difilobotriasis	PSD			
Hymenolepiasis	PSD			
Oxyuriasis	Test Graham		Obs. directa en colonoscopia	
Teniasis	Examen proglótida		PSD*	
Tricocefalosis	PSD			

PSD= parasitológico seriado de deposiciones

*=sólo indica infección por tenias no su especie

Tratamiento

Protozoosis

1. *Amebiasis*

- a) Metronidazol: 1.500 a 2.000 mg diarios, divididos en 3 dosis por

10 días; b) Tinidazol: 2 g diarios, divididos en 2 dosis, por 2 días. Prohibir el consumo de alcohol.

2. *Balantidiasis*

a) Tetraciclina: 2 g/día por 10 días; b) Metronidazol: 750 mg en 3 dosis, durante 7 días.

3. *Blastocystosis*

Metronidazol 750 mg diarios, fraccionados en 3 dosis, por 1 semana. Cotrimoxazol forte 2 tab al día por 7 días. Nitazoxanide (no en Chile) 500 mg dos veces por 3 días.

4. *Cryptosporidiosis*

Si bien en inmunocompetentes se han reportado resultados favorables con Nitazoxanida (500 mg dos veces al día por 3 días); la medicina basada en evidencia no la recomienda en inmunocomprometidos y se reserva la posibilidad indicarlo en casos graves en dosis de 1.000 mg dos veces al día por dos semanas o más.

5. *Cyclosporiasis*

Cotrimoxazol forte 2 comp diarios por 7 a 10 días.

6. *Giardiasis*

a) Metronidazol: 750 mg diarios, en 3 dosis, por 7 días; b) Tinidazol: 1 g por 2 veces por 1 día; c) Furazolidona: 4 dosis de 100 mg al día por 7 días; Nitazoxanide 500 mg dos veces por 3 días.

7. *Isosporosis*

En inmunocomprometidos. a) Cotrimoxazol forte 4 tabletas diarias por 10 a 14 días, seguidos 2 tab diarias por 15 días o más; b) Pirimetamina 75 mg diarios, en 3 dosis, durante 10 días, luego 1 tableta/día por 15 días. Ambos fármacos son potenciales tóxicos medulares.

8. *Microsporidiosis*

Albendazol 400 mg dos veces al día por 21 días. La respuesta depende de la especie, pero en la mayoría es favorable.

9. *Sarcocystosis*

Sólo se pueden aplicar medidas sintomáticas.

Helmintiasis

1. *Anisakiasis*
Extracción con pinza de biopsia en la anisakiasis gástrica y exploración quirúrgica en la ubicación intestinal.
2. *Ascariasis*
Albendazol 400 mg por una vez; Mebendazol 200 mg por 3 días.
3. *Difilobrotiasis*
Praziquantel, 10 a 20 mg por kg de peso.
4. *Hymenolepiasis*
Praziquantel 15 a 25 mg/kg en dosis única.
5. *Oxuyriasis*
Albendazol 400 mg o Mebendazol 200 mg y repetir a las dos semanas. El tratamiento se debe extender a todo el grupo familiar, recomendando el aseo cuidadoso del hogar.
6. *Teniasis*
Praziquantel 10 mg/kg por 1 vez.
7. *Tricocefalosis*
Mebendazol o Albendazol, ídem que ascariasis.

Referencias

- 1.- Atías A. Parasitología Médica. Edit Mediterráneo, 1998.
- 2.- Rosenblatt J. Antiparasitic agents. Mayo Clin Proc 1999; 74: 1161-75.
- 3.- Ryan E, Wilson M, Kain K. Illness after international travel. N Engl J Med 2002; 347: 505-16.
- 4.- Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6a ed., Edit Churchill Livingstone, Elsevier, 2005.
- 5.- CDC-Parasitologic diagnostic website. Parasites and parasitic diseases. www.dpd.cdc.gov/DPDx (conexión 1-3-2008).
- 6.- Abramowicz M. Drugs for parasitic infections. Treatment guidelines. Med Lett 2007; 5 (Suppl): e1-15.
- 7.- Torres P, Jercic M, Weitz J C, et al. Human pseudoterranovosis, an emerging infection in Chile. J Parasitol 2007; 93: 440-3.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE (SII)

DRA. ANA MARÍA MADRID SILVA

Introducción

El SII es un trastorno funcional digestivo, crónico, episódico y recurrente, que se alivia con la defecación, acompañado de distensión abdominal, caracterizado por dolor o malestar abdominal asociado a cambio en la frecuencia y/o en la consistencia de las deposiciones.

Es de los cuadros clínicos más frecuentes en el mundo y constituye la causa más frecuente de consultas ambulatorias. Una encuesta reciente en la población de Santiago, mostró una prevalencia de 22%, en otros países de la región no ha sido debidamente establecida.

Es 3 veces más frecuente en mujeres. Entre 9-22% de la población, dice tener síntomas de SII, pero de éstos sólo 9-33% consulta por esta causa. Corresponden al 12% de las consultas a nivel de médico general por tanto el conocimiento de sus criterios diagnósticos y de sus opciones terapéuticas son de suma importancia.

Definición

Según los criterios de Roma III (2006) el SII se define como dolor o malestar abdominal crónico, recurrente al menos 3 días por mes en las últimas 12 semanas, que tiene 2 o más de estas características: alivio con la defecación, asociado a cambio en la frecuencia y/o a cambio en la consistencia de las deposiciones.

Si la mayoría de los siguientes síntomas están presentes, el diagnóstico es más confiable (no esenciales): frecuencia anormal de deposiciones ($> 3/\text{día}$ o $< 3/\text{semana}$), forma anormal (duras o líquidas), pasaje anormal (esfuerzo, urgencia o sensación de evacuación incompleta), mucosidad y/o hinchazón o sensación de distensión abdominal.

Los síntomas deben haber estado presente los últimos tres meses e iniciado al menos 6 meses antes del diagnóstico. Dependiendo del síntoma predominante se pueden clasificar en 4 subtipos. Si las deposiciones son blandas o líquidas más del 25% del tiempo y duras menos del 25%, se denomina SII predominio diarrea (SII-D), si las deposiciones son blandas o líquidas menos del 25% del tiempo y menos

del 25% duras, es SII indiferenciado (SII-I), para diagnosticar SII predominio constipación (SII-C) se debe cumplir deposiciones duras más del 25% del tiempo y líquidas o blandas menos del 25%, si de las más del 25% las deposiciones son blandas o líquidas y más del 25% son duras, se denomina SII mixto (SII-M).

El diagnóstico diferencial del SII involucra la mayor parte de las enfermedades gastrointestinales, e incluso trastornos metabólicos, endocrinos, ginecológicos etc. En la práctica clínica es necesario tomar atención a ciertos signos, llamados de alarma.

Signos de alarma para el diagnóstico de SII

Antecedentes	Examen físico	Laboratorio
Baja de peso no deseada Inicio de síntomas en > 50 años Historia familiar de cáncer de colon, enfermedad inflamatoria intestinal Sangrado rectal Dolor abdominal nocturno	Anemia. Masa palpable. Adenopatías Hepato-esplenomegalia	Sangre oculta en las deposiciones. Recuento de leucocitos elevados. VHS o PCR elevados Anormalidades bioquímicas o de hormonas tiroideas

Fisiopatología

El origen de los síntomas es multifactorial, diversos mecanismos fisiopatológicos se han descrito en estos pacientes, entre ellos hiperalgesia visceral, alteraciones de motilidad intestinal, e inadecuado procesamiento de las aferencias viscerales a nivel central. Alteraciones probablemente ligadas a factores genéticos y psicosociales.

1. **Hipersensibilidad visceral**

Alrededor del 60% de los pacientes con SII presentan un defecto neuronal, periférico o central, que crea un aumento de la percepción de los estímulos, ya sea hiperalgesia (respuesta exagerada al dolor, ej: dolor a la distensiones) o alodinia (percepción de un estímulo normal a un nivel que no es percibido por un sujeto normal).

2. **Motilidad intestinal anormal**

Los trastornos de motilidad han sido considerados por mucho tiempo como uno de los principales factores en la fisiopatología del SII, están presente en 50% de lo casos con una respuesta motora

anormal ante estresores psicológicos o fisiológicos, mediado por acetilcolina, serotonina, ATP, motilina, óxido nítrico, somatostatina, substancia P y VIP. Estos no siempre se asocian con síntomas. No existe un patrón de motilidad característico en estos pacientes.

3. ***Inflamación***

Existen múltiples evidencias que 1/3 de los pacientes que sufren una infección intestinal aguda, desarrollan síntomas tipo SII, por otra parte, pacientes con SII post cuadro infeccioso entérico intensifican sus síntomas. Se ha demostrado la persistencia de aumento de células mucosas enteroendócrinas, linfocitos T y mayor permeabilidad intestinal. Biopsias transmurales muestran signos de inflamación y degeneración neuronal en el plexo mientérico.

4. ***Factores psico-sociales***

En el SII, el estrés puede exacerbar los síntomas pero no lo causan. Los factores psico-sociales se encuentran con más frecuencia entre las poblaciones de atención terciaria.

5. ***Factores genéticos***

El 58% de los trastornos funcionales del intestino puede atribuirse a influencia genética. En adultos con SII se registra en 20% un paciente en primer grado con síntomas de SII.

6. ***Alteración de la flora bacteriana intestinal (Sobrecrecimiento bacteriano intestinal [SBI])***

Recientemente se ha dado un rol patogénico al aumento de la flora bacteriana del intestino delgado en los síntomas en pacientes con SII. Existen estudios controversiales que demuestran presencia de SBI variables (0-80%) dependiendo del método y criterios diagnósticos. Tratado el SBI, los pacientes pueden mejorar significativamente sus síntomas.

7. ***Sistema nervioso entérico (SNE)***

El SNE regula la función gastrointestinal, comunicándose regularmente con el sistema nervioso central (SNC), agrupadas en los plexos mientérico y submucosos responsables del control de la motilidad gastrointestinal y encargados del control de la absorción, secreción y flujo sanguíneo de la mucosa respectivamente.

El intestino cuenta con un sistema de marcapaso no neuronal constituido por las células de Cajal que tiene una función de intermediario entre el sistema de control miogénico y el SNE. La actividad eléctrica se conduce por activación de mediadores neuroquímicos excitatorios (acetilcolina, sustancia P) o inhibitorios (óxido nítrico, somatostatina, VIP).

Rol de la serotonina

Para un control normal, el SNE y el SNC necesitan estar continuamente al tanto de las condiciones intraluminales del intestino. Esto se consigue mediante células, transductoras, entre ellas las enterocromatofines, que sintetizan y almacenan el 95% de la serotonina (5-HT) corporal, estas la liberan en respuesta a cambios en la presión y composición química intraluminal (distensión, aminoácidos, glucosa).

La 5-HT se libera a la circulación general y activa neuronas aferentes primarias intrínsecas que aumentan los reflejos peristálticos y secretores a través del receptor 5-HT₄, o activan nervios sensoriales extrínsecos a través del receptor 5-HT₃.

Una vez liberada debe ser inactivada, por medio de la captación de 5-HT utilizando una proteína transportadora de serotonina (SERT). En sujetos con SII-C, concentraciones plasmáticas postprandiales de 5-HT están reducidas y elevadas en SII-D, las que a su vez son mayores en sujetos sintomáticos.

Cuadro clínico y diagnóstico

Los síntomas de los pacientes con SII pueden variar entre uno y otro paciente, el clínico debe sospechar el diagnóstico frente a un sujeto que se queja de dolor abdominal recurrente, asociado a alteraciones del tránsito intestinal. Otros síntomas frecuentemente observados son: flatulencia, hinchazón, alternancia entre constipación y diarrea, sensación de evacuación incompleta, exceso de gas, y reflejo gastrocólico.

La caracterización de un determinado subtipo puede ser útil para guiar el estudio y la terapia, dado que los diferentes subgrupos responden en forma diferente a diversas opciones terapéuticas. Es importante recalcar que el patrón de síntomas de un paciente puede variar a lo largo del tiempo.

El examen físico en general es normal, a veces presentan sensibilidad abdominal a la palpación.

La presencia de signos de alarma hace necesario un estudio exhaustivo de los pacientes.

No existe un test diagnóstico específico para el estudio de estos casos, los estudios diagnósticos son útiles para descartar otras patologías, deben ser utilizados con discreción dependiendo de la edad, historia, patrón sintomático y presencia de signos de alarma.

Test diagnósticos útiles para el estudio

Exámenes de sangre	Exámenes de deposiciones	Estudios endoscópicos	Estudios de imágenes	Test de H2 en aire espirado
Hemograma y VHS; Perfil bioquímico Pruebas tiroideas, pancreáticas, hepáticas Anticuerpos antiendomiso y anti-transglutaminasa	Hemorragias ocultas Parasitológico Toxina de <i>Clostridium difficile</i>	> 50 años: colonoscopia	Ecotomografía abdominal Rx de abdomen simple TAC sólo útil con síntomas de alarma	Con lactosa y/o con lactulosa

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en SII es bastante amplio y depende del subtipo de SII:

SII-C	SII-D	Dolor predominante
Estenosis secundaria a una enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, isquemia, cáncer de colon, inercia colónica, disfunción del piso pélvico, Parkinson, esclerosis múltiple, hipotiroidismo. Fármacos: opiáceos, colestiramina, bloqueadores de los canales de calcio, anticolinérgicos	Colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, colitis microscópica, <i>G. lamblia</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>C. difficile</i> , SBI, Enfermedad celíaca, intolerancia a lactosa, tumores neuroendocrinos gastrointestinales, enteropatía por VIH	Enfermedad de Crohn, porfiria, isquemia; pancreatitis crónica; linfoma del tracto gastrointestinal; endometriosis

Tratamiento

El tratamiento está orientado a la mejoría de los síntomas, no existe una terapia específica, de esa forma habrán terapias farmacológicas y no farmacológicas.

Establecer una buena relación médico paciente es fundamental y es habitual que estos pacientes por lo general se sientan insatisfechos y suelen consultar a múltiples médicos, sometidos a diversos estudios de laboratorios y a cirugías innecesarias. Es por tanto necesario educar al paciente, explicarle que se trata de una patología benigna, enseñarle a identificar factores gatillantes y promover estilos de vida sana.

Dieta: No se ha demostrado una dieta que reduzca los síntomas, por tanto considerar modificaciones dietéticas individuales de alimentos que se han demostrado gatillantes, como lácteos, fructosa y algunos endulzantes artificiales como el sorbitol.

En pacientes con mucha distensión abdominal es útil disminuir la ingesta de bebidas gaseosas carbonatadas, grasas, leguminosas, brócoli, coliflor, goma de mascar. En los pacientes con constipación, disminuir la ingesta de chocolate y carnes rojas y aumentar el consumo de fibra, útil para aliviar la constipación, pero no para aliviar el dolor.

Fármacos: La elección de un fármaco depende de los síntomas del paciente.

a) Antiespasmódicos: Son considerados de primera línea cuando el dolor es el síntoma predominante. Existe una diversa disponibilidad de estos en diferentes países y varios de ellos no han sido aprobados para su uso por la US Food and Drug Administration (FDA). En Chile, se encuentran disponibles para uso el trimebutino maleato, la mebeverina y el bromuro de pinaverio, si bien son útiles no logran una mejoría global de los síntomas.

b) Laxantes: Uso sólo en pacientes con severa constipación, en los que la dieta no se mostró útil. Se recomiendan laxantes osmóticos e hiperosmóticos, como citrato de magnesio o fosfato de sodio, polietilenglicol que son útiles, seguros y efectivos sólo cuando se usan en forma justificada y no a largo plazo. No usar catárticos como *Senna*, cáscara sagrada y fenoftaleína.

El lubiprostone, nuevo activador de los canales de cloro tipo 2 existentes a nivel del intestino (no es laxante), parece una prometedora alternativa ya que disminuye el esfuerzo defecatorio y la distensión abdominal.

c) Antidiarreicos: En pacientes con SII-D es útil el uso de loperamida, administrado en forma reglada o según necesidad, dependiendo de la severidad y la frecuencia de los síntomas.

d) Agonistas y antagonistas de los receptores de serotonina; fármacos que han presentado efectos adversos por lo que fueron retirados del mercado norteamericano. Tegaserod, agonista de los receptores 5-HT₄ útil en SII-C, capaz de aliviar el dolor o discomfort abdominal, la distensión y la constipación en estos pacientes. Alosetron: antagonista selectivo de los receptores 5-HT₃, causa disminución del dolor, urgencia defecatoria y número de deposiciones en mujeres con SII-D.

e) Antidepresivos: Considerados en SII cuando el dolor es el síntoma predominante. Se requieren dosis pequeñas, inferiores a los utilizados en depresión. Los más utilizados son los tricíclicos (amitriptilina, desipramina) que también ayudan a disminuir la diarrea.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no están bien estudiados, algunos sugieren beneficios en pacientes con alteraciones psicológicas. Útiles en personas mayores o con constipación dado que no poseen efectos anticolinérgicos.

f) Antibióticos: En la actualidad su uso para el tratamiento del SBI es un tópico controversial, Rifaximin, antibiótico no-absorbible que se ha demostrado útil por un período de 10 días, mejorando los síntomas globales y disminuyendo la distensión abdominal.

g) Probióticos: Estudios preliminares han mostrado resultados esperanzadores, pero no está clara su indicación en la actualidad.

Por último, la terapia cognitiva-conductual, la psicoterapia y la hipnoterapia pueden ayudar a pacientes seleccionados, de alto costo, largos, consumidores de tiempo y muchas veces no al alcance de nuestros pacientes.

Referencias

- 1.- Drossman D, Corazziari E, Talley N, Thompson W, Whitehead W and the Rome III multinational working team. Rome III. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment: A multinational Consensus. Degnon Associates, Malean, Virginia USA, Third edition 2006; págs 352-96.
- 2.- Madrid A, Olguín F, Larraín S, et al. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población chilena: estudio preliminar. *Gastr Latinoam* 2005; 16: 392.
- 3.- Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H, et al. Un consenso latinoamericano sobre el síndrome del intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 325-43.
- 4.- American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee.

- Medical position statement: irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2105-7.
- 5.- Hungin A, Whorwell P, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643-50.
 - 6.- Laine C, Goldmann D. In the clinic: Irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med* 2007; ITC 1-16.
 - 7.- Chang L, Heitkemper M. Gender differences in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 1686-701.
 - 8.- Quartero A, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003460.
 - 9.- Longstreth G, Thompson W, Chey W, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91.
 - 10.- Riordan S, Kim R. Bacterial overgrowth as a cause of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 669-73.

— DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS —

DR. SERGIO CARVAJAL CABRERA

Introducción

La aparición de diarrea asociada a antibióticos, definida como aquella que aparece en relación a la administración de antibióticos sin otra causa que la explique, es un hecho frecuente. Se presenta entre 5 y 25% de los pacientes que reciben antibióticos. En este contexto, existen dos entidades. Una de ellas es la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, que constituye el 10 a 20% de los casos, pero que por su evolución y consecuencias es la que tiene mayor trascendencia clínica, el tema de este capítulo.

El segundo tipo, es la diarrea asociada a antibióticos que se produce mediante mecanismos no del todo comprendidos, entre los que se cuentan: alteraciones inducidas en el metabolismo luminal de carbohidratos y sales biliares como efecto de la alteración de la población bacteriana intestinal, efectos tóxicos y/o alérgicos sobre la mucosa intestinal, acciones farmacológicas sobre la motilidad del tubo digestivo y origen infeccioso en el que se ha involucrado a microorganismos tales como *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, especies de *Candida* y de *Salmonella*. La mayoría de las veces este tipo de diarrea es leve a moderada, se presenta durante el curso de la terapia antibiótica, se asocia a la dosis empleada, es de curso benigno y cede al discontinuar el medicamento.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD)

Definición

Es la diarrea producida por las toxinas del *Clostridium difficile*, que es un bacilo gram positivo anaerobio, formador de esporas. La mayor parte de las veces está asociada al uso previo de antibióticos.

Epidemiología

La DACD es fundamentalmente una infección nosocomial, y constituye la primera causa de diarrea que se presente en un paciente hospitalizado. Es inhabitual en pacientes ambulatorios.

Se ha detectado la presencia de *C. difficile* en más del 25% de los pacientes adultos internados en un hospital general. Sólo un tercio

desarrolla diarrea y los otros son portadores asintomáticos. Todos ellos forman el reservorio del agente infeccioso. Esta bacteria sobrevive en el ambiente hospitalario mediante sus esporas, las que pueden ser ingeridas por los pacientes. Se ha demostrado la presencia de esporas viables durante meses en baños, pisos, teléfonos, estetoscopios, etc.

El uso de antibióticos es el principal factor de riesgo para desarrollar DACD. Los grupos especialmente vulnerables son ancianos, nefrópatas, pacientes con cirugías abdominales o cesáreas, personas con cáncer, pacientes que reciben nutrición por sondas y aquellos en las unidades de cuidados intensivos. Otro factor de riesgo parece ser el uso de inhibidores de la bomba de protones, que disminuyen la acidez gástrica, pero ello no ha sido fehacientemente demostrado.

Etiopatogenia

La secuencia patogénica se inicia con una alteración de la flora bacteriana intestinal, inducida por los antibióticos. Esto permite la colonización por *C. difficile*, si la persona está expuesta a la ingestión de este agente. Luego, la bacteria libera toxinas, que son las que producen el daño tisular.

Las cepas patógenas de *C. difficile*, que son la mayoría, son aquellas productoras de toxinas. Estas toxinas son dos, denominadas A y B; ambas son proteínas de gran peso molecular, capaces de unirse a receptores en la superficie de las células del epitelio colónico. Desde allí son transportadas al citoplasma, sitio en el que inducen alteraciones del citoesqueleto que se traducen en pérdida de la forma celular y finalmente en muerte celular. Las toxinas también originan una intensa inflamación de la lámina propia y ulceraciones de la mucosa que pueden ser cubiertas por pseudomembranas.

En los últimos años se han producido brotes epidémicos, con casos de mayor gravedad que lo usual, asociados a una cepa hipervirulenta de la bacteria, denominada NAP1/027, que produce una mayor cantidad de toxinas A y B y que, además, produce una toxina binaria, cuyo rol en la patogenia de la enfermedad aún no se establece.

Clínica

La DACD presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que va desde una diarrea leve de curso benigno hasta una colitis intensa con desarrollo de megacolon tóxico y complicaciones intra-abdominales y sistémicas que pueden llevar a la muerte del paciente.

Usualmente, la diarrea aparece dentro de la primera o segunda semana desde el inicio de la antibioterapia y continúa después de su suspensión. En un tercio de los casos, la diarrea se inicia después de que ha concluido la terapia antibiótica y, a veces, alejado de ella hasta por un par de meses. Las deposiciones son abundantes, acuosas o mucosas, pueden contener sangre y se acompañan de dolor abdominal, fiebre y compromiso del estado general. En casos más prolongados o intensos puede aparecer deshidratación, depleción de electrolitos e hipoproteinemia (por colonopatía perdedora de proteínas). Unos pocos casos evolucionan en forma fulminante, con pancolitis, hemorragia y pueden llegar al megacolon tóxico, con todas sus consecuencias. En algunos pacientes, la colitis está confinada al colon derecho y se pueden presentar con abdomen agudo, dolor de rebote en la zona y sin diarrea.

El compromiso colónico es de grado variable. En la mayoría de los casos existe una colitis de aspecto inespecífico. Menos frecuente es la colitis pseudomembranosa, que, sin embargo, es muy específica de esta etiología, en la cual la mucosa se presenta enrojecida y con presencia de placas elevadas amarillentas de 3 a 9 mm, que pueden unirse. Habitualmente existe afección rectosigmoidea, pero hasta un tercio de los pacientes presentan la lesión sólo en el colon derecho.

Los antibióticos que con mayor frecuencia se asocian a DACD son clindamicina, lincomicina, amoxicilina y cefalosporinas. Listado al cual se han agregado, con creciente importancia, las quinolonas. Los menos involucrados son los aminoglicósidos y metronidazol. Sin embargo, cualquiera de los antibióticos existentes puede ser el causante del cuadro.

Diagnóstico

Se debe plantear en personas en tratamientos antibióticos actuales o recientes, aunque también puede aparecer este cuadro en condiciones tales como la terapia con antineoplásicos. Debe sospecharse en todo paciente hospitalizado que inicie un cuadro diarreico.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, los exámenes de laboratorio y, a veces, en la endoscopia del colon.

En los exámenes se puede encontrar anemia, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación y proteína C reactiva. Los leucocitos fecales pueden estar o no presentes.

El cultivo de *C. difficile* es muy difícil y con poco valor predictivo, ya que existen portadores asintomáticos y, también, cepas no toxi-

génicas. Las técnicas más útiles para el diagnóstico son las que buscan las toxinas en las deposiciones. El “gold standard” es el ensayo de citotoxicidad de filtrado de deposiciones en cultivos celulares, el que posee alta sensibilidad y especificidad. Es de alto costo y demanda bastante tiempo. Por ello, la técnica más utilizada actualmente es la detección de toxinas mediante técnica de inmunoensayo enzimático, lo cual es más barato y rápido. Existen ensayos que detectan sólo la toxina A y otros que son capaces de detectar ambas toxinas, siendo esta segunda opción la ideal. Su sensibilidad oscila entre 65 y 95%, con una especificidad de 90 a 100%. Si una primera muestra es negativa, un segundo examen en otra muestra aumenta la sensibilidad en 5 a 10%.

La búsqueda de colitis pseudomembranosa con colonoscopia, es menos utilizada. Se debe recordar que el compromiso puede ser sólo del colon derecho, por lo que a veces es necesario una colonoscopia larga y no basta con una rectoscopia o colonoscopia corta. Se sugiere efectuar exploración endoscópica si no hay disponibilidad de la determinación de toxinas, cuando existe íleo (ausencia de deposiciones) o si se pretende descartar otro diagnóstico. Es necesario tener presente que la colonoscopia está contraindicada en el megacolon tóxico.

Otro estudio de utilidad es la tomografía axial, la que puede demostrar engrosamiento de la pared colónica. Es más valiosa en casos graves y en aquellos con compromiso predominante del colon derecho.

Tratamiento

Debe incluirse la suspensión o cambio del antibiótico asociado, dependiendo de la situación clínica del paciente. Si no es recomendable suspender la terapia antibiótica, en lo posible se debe optar por alguno menos asociado al desarrollo de DACD. Además de ello se emplean medidas dietéticas, de apoyo general e hidratación, en concordancia con la gravedad del cuadro clínico. En los casos más leves no es necesario el uso de terapia específica.

El tratamiento específico es metronidazol en dosis de 250 mg cada 6 horas o 500 mg cada 8 horas por 10 días, por vía oral. La otra opción, más costosa, es la vancomicina 125 mg cada 6 horas por 10 días, por vía oral. Se considera que la terapia de elección es metronidazol, reservando vancomicina para una segunda línea. Se recomienda usar vancomicina en embarazadas, durante la lactancia, si existe intoleran-

cia a metronidazol o falta de respuesta exitosa en tres a cinco días. En aquellos pacientes con imposibilidad de uso de la vía oral (ej. íleo paralítico), se utiliza metronidazol por vía intravenosa, 500 mg cada 8 horas. La colestiramina, resina que captura la toxina, puede ser usada como terapia complementaria. Se debe tener la precaución de no administrarla junto con vancomicina, ya que también la captura e impide su efecto. Se recomienda abstenerse de usar agentes antidiarreicos como loperamida, pues han sido asociados con el desarrollo de megacolon tóxico bajo estas circunstancias clínicas. En la actualidad, no hay evidencias que sugieran que el uso de probióticos sea útil en el tratamiento de la diarrea por *C. difficile*.

En los casos más graves, con complicaciones intraabdominales, el tratamiento puede llegar a requerir cirugía (colectomía total).

La terapia con metronidazol o vancomicina es igualmente efectiva, logrando éxito en 95% de los casos. En 10 a 25% de los pacientes se produce recaída, la cual puede tratarse con el mismo medicamento, ya que su mecanismo no es el desarrollo de resistencia. Después de una recaída, cada vez aumenta más el riesgo de presentar una siguiente. Algunas personas presentan múltiples recaídas y constituyen un grupo de difícil manejo, para el cual no existe una terapia standard o única. En estos casos se ha utilizado diferentes esquemas de tratamiento, sin existir argumentos para efectuar una recomendación categórica. Así, se ha descrito el uso de metronidazol o vancomicina por tiempos prolongados, en cursos intermitentes y/o con reducción progresiva de la dosis, administración de *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus* spp, colestiramina y gammaglobulina intravenosa.

Existen algunos nuevos agentes que podrían ser útiles en el tratamiento de la colitis por *C. difficile*, que se encuentran en investigación, entre los que se puede mencionar a tolevamer (resina polianiónica), rifaximina, ramoplanina, rifalazil y opt-80 (antibióticos).

Prevención

Las medidas efectivas son: políticas de uso racional de los antibióticos, lavado de manos entre la atención de pacientes, aislamiento de los pacientes infectados, uso de guantes al estar en contacto con ellos, desinfección prolija de los objetos contaminados y educación del personal de salud. El uso de probióticos en conjunto con las terapias antibióticas no es de utilidad en la prevención de la diarrea por *C. difficile*.

Referencias

- 1.- Aslam S, Musher D. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* - associated disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35: 315-35.
- 2.- Bartlett J. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.
- 3.- Yassin S, Young-Fadok T, Zein N, Pardi D. *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 725-30.
- 4.- Mylonakis E, Ryan E, Calderwood S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. A review. *Arch Intern Med* 2001; 161: 525-33.
- 5.- Kelly C, LaMont J. *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med* 1998; 49: 375-90.
- 6.- Cloud J, Kelly C. Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 4-9.
- 7.- Starr J. *Clostridium difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ* 2005; 331: 498-501.

CONSTIPACIÓN

DR. SAMUEL SABAH TELIAS

La constipación es un síntoma, y la no comprensión de ello puede llevar a una serie de problemas para el paciente y su médico (estudio y enfoque terapéutico). De hecho, la **constipación** no es una enfermedad ni un signo. Como síntoma, puede ser indicativa de numerosas enfermedades y el diagnóstico diferencial abarca un amplio espectro de patologías.

El término **constipación** tiene diferentes significados para los pacientes, según lo que consideren como un patrón defecatorio “normal”. Puede implicar que las deposiciones son demasiado pequeñas, duras, difíciles de expulsar, infrecuentes o que existe una sensación de evacuación incompleta después de la defecación.

Debido a lo anterior, y con el fin de unificar criterios, se han realizado reuniones de consenso (Roma III, 2006) en que se definió constipación como:

Aquel paciente que no utiliza laxantes y refiere 2 o más de los siguientes síntomas que hayan aparecido al menos 6 meses antes (no necesariamente consecutivos) y estar actualmente activos durante 3 meses.

1. Evacuaciones con gran esfuerzo, presentes en más de 25% de los movimientos intestinales.
2. Deposiciones duras o caprinas en más de 25% de los movimientos intestinales.
3. Sensación de evacuación incompleta en más de 25% de los movimientos intestinales.
4. Necesidad de manipulación digital para facilitar la evacuación en más de 25% de los movimientos intestinales.
5. Frecuencia de defecación menor de 3 veces por semana.

Estudios epidemiológicos revelan que entre 12% y 30% de la población presenta o ha presentado episodios de constipación, debiendo consultar a un médico (cifras que varían según población estudiada).

La **constipación** aumenta notoriamente después de los 60 años, observándose con mayor frecuencia en mujeres, raza negra, individuos con hábitos sedentarios, obesos y una dieta pobre en fibra e ingesta de líquidos.

Según la **etiopatogenia** se puede clasificar como:

- a) Primaria (Funcional o idiopática).
- b) Secundaria.

Cuando nos enfrentamos a un paciente constipado, debemos considerar las diversas causas y mecanismos que pueden conducir a esta patología (Tabla 1).

Constipación funcional (Subtipos)

Luego de descartar causas secundarias, estudiando la motilidad colónica y disfunción anorrectal, se han reconocido 4 subtipos:

a) *Tránsito lento*

Se refiere a la constipación funcional con tránsito intestinal lento, manifestándose por un retardo en el paso de la materia fecal por el colon. La "principal" queja del paciente en estos casos es la *defecación infrecuente*.

Se asociaría a una alteración del plexo mientérico, con disminución

Tabla 1. Clasificación etiopatogénica de la constipación crónica

A) Falla en la dieta y hábitos

Dieta pobre en residuos, ingesta de alimentos que favorecen heces duras (queso, arroz, chocolate, etc), vida sedentaria, postración prolongada, abuso de laxantes, inestabilidad del reflejo rectal.

B) Enfermedades anorrectocolónicas específicas

Anales: fisura, hemorroides, estenosis. Obstructivas: cáncer, vólvulos, hernia, intususcepción, endometriosis, inflamatorias (diverticulitis, colitis isquémica, TBC, afeciones de transmisión sexual). Rectocele y prolapso rectal. Síndrome del periné descendido.

C) Alteraciones de la motilidad

Tránsito lento idiopático, enfermedad diverticular, miopatías viscerales primarias y secundarias, megacolon y megarrecto idiopático.

D) Alteraciones psiquiátricas

Depresión, psicosis, anorexia nerviosa.

E) Farmacológicas (Ej.)

Codeína y derivados, antidepresivos, compuestos de hierro, anticolinérgicos, antiácidos, diuréticos.

F) Neurológicas

Aganglionosis (Hirschsprung, Chagas), lesiones espinales (trauma, esclerosis múltiple, paraplejas, tumores), cerebrales (tumores, enf. Parkinson).

G) Endocrinometabólicas

Hipotiroidismo, embarazo, Diabetes mellitus, S. urémico, feocromocitoma, hiperparatiroidismo y otros estados hipercalcémicos.

de ondas de contracción propulsivas. Algunos trabajos recientes han demostrado en este grupo una disminución de células endocrinas (enteroglucagón y serotonina).

El término "inercia de colon" se reservaría para aquellos casos más severos, en que el tiempo de tránsito en colon ascendente está prolongado, y no se observa reflujos de marcadores desde el colon izquierdo, por una escasa actividad motora.

b) *Disfunción del piso pelviano*

Se debe a: unión rectosigmoidea hiperactiva, motilidad anorrectal anormal, contracción paradójal del esfínter externo, descenso del periné y megarrecto.

Se manifiesta por la dificultad en expulsar deposiciones desde la región rectosigmoidea hacia el ano.

"La principal" queja del paciente es el *gran esfuerzo* para expulsar la deposición.

c) *Constipación asociada a trastorno funcional digestivo*

En estos casos la **constipación** se acompaña de molestias digestivas como: dolor y distensión abdominal, meteorismo y ruidos hidroaéreos aumentados.

Se reconoce un grupo con hipersensibilidad y otro con hiposensibilidad visceral.

En algunas publicaciones se agrega un cuarto grupo a estos subtipos con constipación funcional:

d) *Pacientes con estudio "Normal"*

En ocasiones algunos pacientes luego de concluido su estudio, pueden incluirse en más de un subtipo.

Estudio del paciente con constipación

Historia clínica

Es importante consignar edad, sexo, actividad física, hábitos alimentarios, uso de medicamentos (incluyendo laxantes). Averiguar sobre historia: obstétrica, neurológica, traumas, abuso sexual y problemas psiquiátricos.

En forma dirigida consultar por edad de comienzo de la constipación, defecación con dolor (patología orificial), deposiciones con sangre, si se asocia a compromiso del estado general (pérdida de peso),

averiguar cuál es la percepción de constipación por parte del paciente, dificultad para defecar (frecuencia, consistencia, necesidad de desimpactación manual, episodios de fecaloma). Debe considerarse que el paciente anciano tiene mayor probabilidad de presentar constipación por múltiples motivos: orgánicos y funcionales, además algunos se “obsesionan” con el tema de la frecuencia defecatoria.

Completar historia con antecedentes mórbidos personales y familiares.

Examen físico

Además de una examen general y segmentario que debe incluir inspección perianal (fisura, fistulas, prolapso etc.) y tacto rectal (evaluar presencia de tumores, disfunción del piso pelviano y tonicidad esfínter anal), realizar un examen neurológico completo y ginecológico en el caso de las mujeres.

Evaluación del paciente constipado

Radiología simple de abdomen: Es un examen económico, sencillo y rápido. Puede mostrar la cantidad y distribución del contenido fecal. La presencia de megacolon o megasigma.

Enema baritada doble contraste: Puede evidenciar normalidad o causa orgánica de constipación mostrando morfología general del colon. Con el mismo fin se puede utilizar **Coloclisís por TAC** que permite además, evaluar la relación del colon con otros órganos abdominales.

Colonoscopia: Permite evaluar en forma directa el estado de la mucosa, y patología anorectal, y la mayoría de las causas orgánicas originadas en el colon. En casos seleccionados ante la imposibilidad de realizar colonoscopia convencional, también es de utilidad la colonoscopia virtual.

Evaluación del tránsito colónico lento

1. **Tránsito colónico:** Se demuestra de manera objetiva, cuanto se demora en salir por el ano lo que el paciente ingiere por vía oral. Se administra por vía oral elementos radio opacos y se controla con radiografías simples de abdomen su progresión intestinal y evacuación.

2. **Cintigrafía de colon** (Poco uso actual).

3. **Estudio de tránsito de intestino delgado:** Se puede utilizar cuando se sospecha que el tránsito lento se asocia a una hipo motilidad

intestinal generalizada y se puede realizar a través de un seguimiento de la columna de bario o un estudio oro-cecal de lactulosa a través de aire espirado, ya que los pacientes con problemas de motilidad intestinal generalizada no se beneficiarán de una cirugía de colon.

Evaluación del paciente con disfunción del piso pelviano

1. **Defecografía (clásica o por resonancia):** Consiste en una evaluación dinámica de la defecación que revela el comportamiento normal o patológico del recto, canal anal, periné y estructuras adyacentes.

2. **Manometría anorectal:** Evalúa la eficacia del aparato esfinteriano, la coordinación (reflejos rectoanal y recto esfinteriano), el umbral de percepción del deseo defecatorio y los reflejos de acomodación rectal.

Este examen se puede complementar con el test de expulsión del balón, donde se le solicita al paciente que expulse un balón insuflado con 50 ó 60 ml de aire o agua. Si el paciente es capaz de expulsar dicho balón es improbable que la causa de la constipación sea relacionada con disfunción del piso pelviano.

3. **Electromiografía:** Generalmente, el registro de la actividad eléctrica en colon, no se usa de rutina, siendo de mayor utilidad en la evaluación del esfínter anal, donde por ejemplo se puede detectar contracción paradójal de músculos puborectalis.

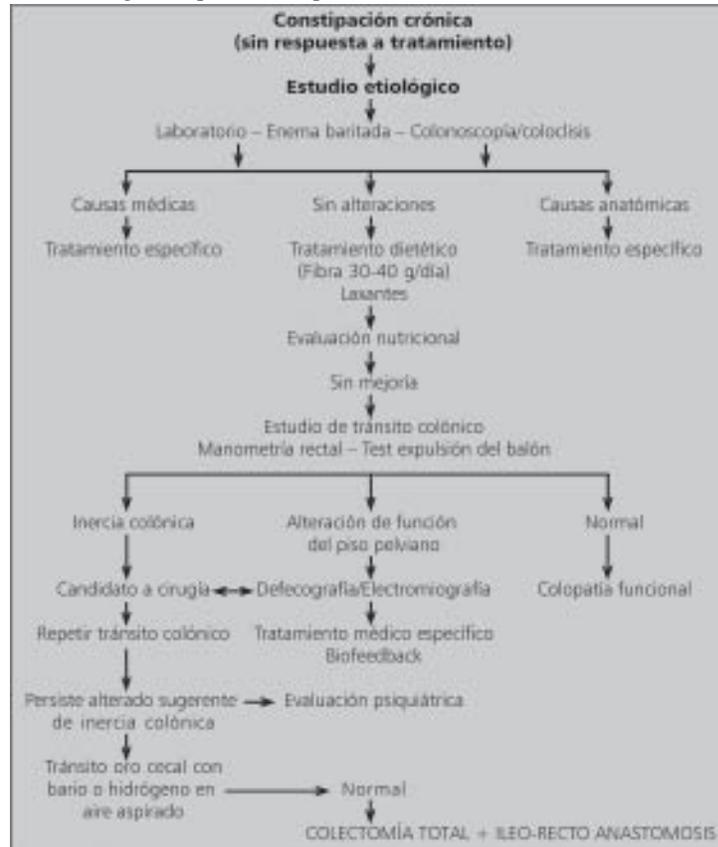
Estudio propuesto de constipación crónica: ver algoritmo.

Tratamiento de la constipación

Como medida general, es fundamental en todo paciente constipado, independiente de la causa, corregir *hábitos higiénicos-dietéticos* (educación):

- Es importante recuperar el deseo fisiológico de la evacuación evitando inhibirlo. Sin embargo, las exigencias sociolaborales no brindan condiciones adecuadas en términos de espacio físico y psicológico para atender este tipo de necesidades.
- Ingesta adecuada de **líquidos**: Se recomienda por lo menos 2 litros diarios. El agua hidrata la deposición, facilitando su paso a través del intestino, además de ser necesaria para la excreción y actividad enzimática del intestino delgado.
- Consumo de **fibra**: La cantidad de fibra ideal para la formación de un peso fecal de 200 g diarios con un tiempo de tránsito de 40 a 48 h, varía de un individuo a otro, pero la mayoría de la población

Estudio sugerido para constipación crónica:



(Reproducción autorizada por su autor: Dr. George Pinedo)

logra este objetivo con el consumo de 30 a 40 g de fibra por día (ó 10 a 13 g por 1.000 calorías aprox), ya sean aportadas por la dieta o medidas adicionales. Se puede combinar fibra insoluble (Ej: cereales) y solubles (Ej: frutas y verduras). En ocasiones se justifica la evaluación y educación por parte de una nutricionista, pues el paciente en muchas ocasiones desconoce la cantidad y calidad de fibra que consume diariamente.

- Aumentar la **actividad física** en el paciente sedentario.
- Disminuir de **peso** en el paciente obeso.
- Discontinuar **fármacos** que favorecen la constipación, y evitar el abuso de laxantes en especial en el paciente anciano.

Terapia específica

I. *Primaria o funcional*

a) *Tránsito lento de colon:*

Habitualmente estos pacientes no responden sólo al aumento de fibra en la dieta y requieren del uso adicional de laxantes:

- *Primera línea* de terapia: Se debe comenzar con los laxantes **formadores de volumen** (Ej: metilcelulosa, semilla de Plantago).
- *Segunda línea* de terapia: Laxantes **hiperosmóticos** (Ej: lactulosa, glicerina, polietilenglicol en pequeñas dosis) o salinos (Ej: hidróxido de magnesio).
- *Tercera línea* de terapia: Laxantes emolientes (Ej: aceite mineral, docusato de sodio), **estimulantes** (Ej: aceite de castor, fenolftaleína) y **antraquinonas** (Ej: cáscara sagrada), estas últimas se relacionan con el desarrollo de melanosis coli.

Es importante en el momento de la elección del laxante considerar patologías asociadas como insuficiencia cardíaca o renal por eventuales alteraciones hidroelectrolíticas y la presencia de melanosis coli.

También en estos casos (tránsito lento), se han utilizado con buenos resultados la cisaprida (cuestionado su uso actualmente por potencial arritmogénico) y la eritromicina. La vaselina líquida cada vez se usa menos (en especial ancianos) por riesgo de neumonía aspirativa, deshidratación, escurrimiento de heces y mala absorción de vitaminas solubles.

En los casos de **Inercia de colon**, algunos pacientes *seleccionados*, con estudio funcional adecuado y falla de la terapia médica, se pueden beneficiar del **tratamiento quirúrgico**: Colectomía total con ileorrectoanastomosis.

Se han utilizado con éxito agonistas de receptores de serotonina 5-HT₄: tegaserod y prucaloprida: aceleradores del tránsito intestinal (discontinuados en la actualidad por presentar reacciones adversas de cuidado).

También en los últimos 2 años se ha utilizado con resultados promisorios el lubiprostone para el tratamiento de la constipación

crónica idiopática del adulto (activador selectivo de los canales de cloruro).

b) *Disfunción del piso pelviano:*

La retroalimentación o más conocida como “**biofeedback**” es el tratamiento de elección en estos casos.

Consiste en la reeducación de músculos del piso pelviano y esfínter anal externo para relajarlos antes de contraer inapropiadamente durante el esfuerzo de la defecación. Esta técnica debe ser enseñada al paciente por una persona entrenada y con experiencia.

La **miectomía anorrectal** está seleccionada sólo para un número limitado de pacientes con falla en el tratamiento anterior y con alta presión de reposo de la región anorrectal.

II. *Secundaria*

En este caso además de las medidas generales ya mencionadas, la terapia consistirá en la corrección si es posible de la alteración específica correspondiente.

Referencias

- 1.- Mertz H, Naliboff B, Mayer E. Physiology of refractory chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 609-15.
- 2.- Harraf F, Schmulson M, Saba L, et al. Subtypes of constipation predominant irritable bowel syndrome based on rectal perception. *Gut* 1998; 43: 388-94.
- 3.- Bannura G, Contreras J. Etiología, evaluación y tratamiento del paciente constipado severo. *Proctología Práctica* 1992: 138-48.
- 4.- Maiza E. Constipación. *Gastr Latinoam* 1997; 8: 58-68.
- 5.- Pinedo G. Constipación crónica y cirugía. *Rev Chil Cir* 2007; 59: 305-10.
- 6.- Arce D, Ermocilla C, Costa H. Evaluation of constipation. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2283-90.
- 7.- Voderholzer W, Schatke W, Mühlendorfer B, et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 95-8.
- 8.- Shafik A, El-Sibai O, Shafik AA, Ahmed I. Study of the motile activity of de colon in rectal inertia constipation. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 270-5.
- 9.- Cortés C. Radiología de la constipación. *Gastr Latinoam* 2001; 12: 107-11.
- 10.- Nam Y, Pikarsky A, Wexner S, et al. Reproducibility of colonic transit study in patients with chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 86-92.

ISQUEMIA MESENTÉRICA

DR. ALEX NAVARRO REVECO

La isquemia mesentérica se define como un déficit de circulación intestinal con respecto a sus requerimientos. Es una entidad subdiagnosticada, pues generalmente se reconoce cuando produce síntomas severos. Únicamente el diagnóstico precoz logrará mejorar el pronóstico, pues la mortalidad y morbilidad de esta patología aún es alta. En isquemia aguda, la mortalidad puede llegar hasta 70%.

Anatómicamente la circulación intestinal depende del tronco celíaco (irriga estómago, duodeno, hígado, páncreas y bazo), la arteria mesentérica superior (irriga yeyuno, íleon, colon ascendente y transversal hasta el ángulo esplénico) y la arteria mesentérica inferior (irriga colon desde el ángulo esplénico hasta el recto superior). Existen colaterales entre la arteria mesentérica superior e inferior a través de la arcada de Riolano y la arteria marginal de Drummond.

En ayunas, el intestino delgado recibe el 10% del gasto cardíaco, que se duplica luego de la ingesta. El 75% del flujo se destina a mucosa y submucosa. En situaciones de isquemia aguda, se activan enzimas lisosomales, interleukinas y radicales libres, produciéndose edema parietal y hemorragia submucosa. La permeabilidad intestinal aumenta, favoreciendo el pasaje de gérmenes (traslocación bacteriana). En el músculo intestinal se produce un aumento inicial del tono, para luego evolucionar a la atonía, dilatación y necrosis transmural.

Se estima que los casos de isquemia mesentérica se distribuyen en colitis isquémica (50-60%), isquemia mesentérica arterial aguda (30-40%), trombosis venosa mesentérica (10-15%) e isquemia mesentérica crónica (menos del 5%). Sin embargo, otros órganos de la cavidad abdominal también pueden sufrir isquemia.

Isquemia mesentérica aguda

La isquemia mesentérica aguda puede resultar por embolia arterial (lo más frecuente), trombosis arterial, trombosis venosa y vasoconstricción en condiciones de hipoflujo. La mortalidad es de 59-93%, y el diagnóstico precoz mejora la sobrevida, anticipándose al desarrollo de infarto intestinal.

La **embolia arterial** mesentérica es el resultado de trombos que viajan por la circulación esplácnica, generalmente originados en el

corazón (fibrilación auricular, valvulopatías, prótesis valvulares, endocarditis con vegetaciones, miocardiopatías dilatadas, infarto al miocardio reciente), y menos frecuentemente en la aorta (placas ateroscleróticas). El 6,3% de las embolias periféricas 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. Puede coexistir con enfermedad aterosclerótica carotídea, coronaria, renal y de extremidades inferiores, con los mismos factores de riesgo conocidos, como son hipertensión arterial crónica, tabaquismo, dislipidemia y diabetes, entre otros. La placa ateromatosa obstruye progresivamente el lumen, sin embargo, antes del infarto intestinal existe una historia de dolor abdominal recurrente tipo angina intestinal y baja de peso en 50%. En otros casos, una placa no oclusiva sufre un accidente, con ulceración y rápida trombosis, produciendo un evento oclusivo agudo, sin gran historia previa.

La isquemia mesentérica **no oclusiva**, corresponde a la reducción significativa del flujo secundario a vasoespasmo. Su incidencia oscila entre 12-50% de los accidentes vasculares mesentéricos. Es de especial importancia en cirugía coronaria, shock de cualquier etiología, insuficiencia cardíaca, arritmia, hemodiálisis con marcada hipotensión, sepsis, pancreatitis con hipovolemia, vasoconstrictores espláncicos y digitálicos.

Los síntomas en la isquemia arterial mesentérica aguda se pueden agrupar en fases evolutivas, aunque en ocasiones se entremezclan: 1ª) Dolor y aumento en peristaltismo; 2ª) Íleo y atenuación transitoria del dolor; 3ª) Signos de irritación peritoneal por progresión de la necrosis; 4ª) Sepsis por translocación bacteriana y shock séptico.

La **trombosis venosa** mesentérica (TVM) es de aparición brusca, gatillada tanto por estados de hipercoagulabilidad, como por factores infecciosos locales intraabdominales, o incluso traumáticos. Hasta en 80% se puede detectar algún factor predisponente. Se debe investigar déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, resistencia a la proteína C activada, déficit de homocisteína, síndrome antifosfolípidos, como procoagulantes. De los factores infecciosos locales, se puede asociar a apendicitis, diverticulitis e infecciones

ginecológicas. Otros factores protrombóticos serían tabaquismo, cirrosis, hipertensión portal, tumores malignos y anticonceptivos orales. 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.

Diagnóstico

El laboratorio de la isquemia mesentérica aguda es inespecífico, pero se puede observar leucocitosis, desviación a izquierda y elevación de proteína C reactiva. Además acidosis metabólica, azotemia pre-renal, aumento de hematocrito por hemoconcentración.

La radiografía simple de abdomen puede ser normal en etapas iniciales y los signos radiológicos son tardíos, implicando mayor mortalidad (íleo de grado variable, líquido interasas, impresiones digitales del intestino, neumatosis intestinal, gas en la porta).

La ecotomografía doppler-duplex tiene una sensibilidad de 80-90% y especificidad de 92-100%; sin embargo, no es útil en detectar émbolos en la arteria mesentérica, ni oclusiones más distales. El hallazgo de un peak en la velocidad de flujo, también orienta a obstrucción vascular.

La tomografía axial computada (TAC) también presenta hallazgos como la visualización del trombo arterial o venoso, gas venoso intramural o portal, pérdida de contraste en la pared intestinal, infarto esplénico o hepático. Es muy útil en la trombosis venosa mesentérica, donde principalmente revela el trombo venoso y el significativo edema de las asas intestinales.

Con la aparición del TAC multicorte helicoidal estos signos radiológicos pueden ser más evidentes en forma precoz, lo cual reduce el retraso en el diagnóstico. Mediante reconstrucciones en la fase de contraste endovenoso (AngioTAC) se puede observar la anatomía vascular y establecer el o los segmentos afectados, con una sensibilidad cercana a 95%. La Angioresonancia tiene rendimiento similar, pero demanda más tiempo y la 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.

Se puede confirmar el diagnóstico con angiografía en caso de isquemia arterial aguda, aunque generalmente la información que entrega el AngioTAC es suficiente. Con la representación anatómica se puede planear el tratamiento. En caso de embolia, se realiza arteriotomía transversa y embolectomía por Fogarty, revisando la vitalidad intestinal en 30 min, para definir si requiere una resección de segmentos no viables. En caso de duda, se puede realizar laparostomía contenida y “second look” en 6, 12 ó 24 h. En los casos de trombosis, se debe revascularizar con material autólogo, construyendo puente aorto-mesentérico (idealmente anterógrado), evaluando la vitalidad intestinal y resecando los segmentos necróticos, también con alternativa de “second look”.

En isquemia mesentérica aguda no oclusiva, el manejo será angiográfico, mediante infusión de vasodilatadores (papaverina), excepto cuando se sospeche infarto intestinal constituido, en que irá a una resección segmentaria.

La TVM se trata con anticoagulantes por 3-6 meses, y sólo se realizará resección segmentaria en caso de documentar áreas de infarto.

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. Los síntomas incluyen dolor abdominal postprandial precoz (15-30 minutos post-ingesta), generalmente cólico, progresivo, en área periumbilical e irradiado a flancos (84-100%), acompañándose de baja de peso al reducir la ingesta alimentaria para evitar el dolor (79-98%). Además puede presentar náuseas, vómitos o diarrea (37-54%). En algunos casos se puede auscultar un soplo abdominal epigástrico o encontrar evidencias de enfermedad arterial oclusiva en otras localizaciones (carótida, renal, extremidades inferiores, corazón). No existen alteraciones de laboratorio que sugieran esta condición, pero frecuentemente son usuarios de analgésicos y AINEs, pudiendo presentar efectos secundarios de éstos.

Diagnóstico

La ecotomografía doppler-duplex puede determinar las características del flujo en el territorio mesentérico, y además, puede observar el comportamiento frente a una comida de prueba. Sin embargo, el

AngioTAC y la angiografía permiten estimar el grado de obstrucción y definir las características anatómicas previo a la elección de algún método de revascularización.

Tratamiento

Puede ser quirúrgico o angiográfico en algunos casos. La técnica quirúrgica implica la construcción de puentes aorto-mesentéricos (con material autólogo o protésico). Los resultados demuestran una tasa de éxito de 59-100%, mortalidad en el procedimiento de 0-16% y recurrencia de 0-26%, con una supervivencia acumulativa a 5 años de 81-86%. La cirugía se recomienda actualmente en pacientes de bajo riesgo quirúrgico, menores de 70 años y con escasa o nula comorbilidad. La creciente proporción de pacientes añosos con múltiples patologías desarrolló como alternativa la angioplastia, que sumado a la instalación de stent otorga una tasa de éxito de 79-100%, con mortalidad en el procedimiento de 0-13% y una tasa de recurrencia de 0-6% en el seguimiento de 24-53 meses.

A pesar que en series comparativas se observa mayor tendencia a recurrencia de síntomas en pacientes tratados con angioplastia, los resultados son comparables y se debe optar de acuerdo a las características del paciente, el equipamiento disponible y la experiencia del grupo tratante.

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 (anticonceptivos orales), drogas (cocaína), ejercicio prolongado (maratón), hipotensión mantenida, lesiones obstructivas de colon (carcinoma, diverticulitis). En ocasiones se logra demostrar un período previo de bajo flujo cardíaco (hemorragia, shock, infarto miocárdico, arritmias). Las áreas más comprometidas son ángulo esplénico, unión recto-sigmoidea y colon descendente, que son áreas de flujo límite anastomótico.

Los síntomas clásicos son dolor abdominal leve a moderado, diarrea y sangrado intestinal bajo no masivo, leve resistencia abdominal. Sin embargo, el espectro de manifestaciones dependerá de la profundidad del daño vascular, distinguiendo:

- a) Colopatía reversible (hemorragia submucosa o intramural)
- b) Colitis transitoria
- c) Colitis crónica
- d) Estenosis
- e) Gangrena
- f) Colitis fulminante universal.

En el tejido se observa progresivamente, edema y hemorragia en mucosa y submucosa, que se traduce en sangre que se exterioriza vía rectal. En la biopsia colónica se observan macrófagos cargados con hemosiderina. Cuando el daño es moderado se producirá una ulceración, que se reparará con tejido de granulación. Si la lesión es profunda, las capas musculares destruidas se reemplazan por tejido fibrinoide, que da origen a fibrosis y posterior estenosis del segmento comprometido. La gangrena y perforación son la expresión del daño transmural fulminante.

En el período agudo, el diagnóstico diferencial se realiza con colitis ulcerosa, colitis infecciosa (incluyendo Clostridium) y diverticulitis. Las formas más severas pueden ser indistinguibles de una isquemia mesentérica superior. En la fase crónica, si existe estenosis, se debe diferenciar de carcinoma, linfoma y enfermedad de Crohn.

Diagnóstico

El laboratorio es inespecífico, al igual que en casos de isquemia mesentérica superior.

El examen de elección, en pacientes con radiografía normal y sin signos peritoneales, es la colonoscopia. Sin sobredistender, permite tomar biopsias en las áreas afectadas. Una radiografía simple de abdomen, que demuestre neumoperitoneo, aire intramural (neumatosis) o aire en la vena porta, significa isquemia avanzada o infarto colónico. La arteriografía en este caso, generalmente no es de utilidad.

Tratamiento

Las medidas básicas consisten en reposo intestinal, hidratación endovenosa, protección gástrica, antibióticos de amplio espectro, estabilización de la presión arterial, suspensión de vasoconstrictores y digitálicos. El 80-85% mejora con estas medidas.

La terapia quirúrgica resectiva se reserva para casos con signos peritoneales, sangrado masivo, colitis fulminante con megacolon tóxico, síntomas persistentes más de 2-3 semanas, enteropatía perdedora

de proteínas, episodios recurrentes de sepsis sin otro origen y estenosis colónica sintomática. No se debe intentar anastomosis primaria en pacientes con gangrena colónica, y según la situación se opta por resección con colostomía tipo Hartmann o colectomía total con ileostomía.

Causas infrecuentes de isquemia mesentérica

Mecánicas: Disección arterial, compresión del ligamento arcuato, embolia tumoral, neurofibromatosis, fibrosis retroperitoneal.

Drogas: Digitálicos, ergotamina, anticonceptivos, diuréticos, cocaína, pitresina, pseudoefedrina.

Hematológicas: Trombocitosis, amiloidosis, coagulación intravascular diseminada, policitemia.

Endocrinas: Diabetes mellitus, carcinoide.

Vasculopatías: Tromboangeítis obliterante, anticuerpos anticardiolipina, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, enfermedad de Behçet, enfermedad de Crohn.

Referencias

- 1.- Valdés F. Isquemia mesentérica aguda. Rev Chil Cir 1988; 40: 206-11.
- 2.- Brandt L, Boley S. AGA technical review on intestinal ischemia. Gastroenterology 2000; 118: 954-68.
- 3.- Sreenarasimhaiah J. Chronic mesenteric ischemia. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19: 283-95.
- 4.- Huete A. Isquemia mesentérica aguda: Evaluación con tomografía computada multidetector. Rev Chil Radiol 2006; 12: 79-91.
- 5.- Herbert G, Steele S. Acute and chronic mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 2007; 87: 1115-34.
- 6.- Atkins M, Kwolek C, et al. Surgical revascularization *versus* endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia: A comparative experience. J Vasc Surg 2007; 45: 1162-71.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

DR. MANUEL ÁLVAREZ LOBOS

Definición

Las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas idiopáticas, son un grupo de patologías en las que existe una inflamación patológica de la pared intestinal, tienden a presentar un curso crónico con períodos de remisión y actividad de duración variable y cuyas etiologías son desconocidas. Las 2 principales enfermedades de este grupo son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) en las que existe una inflamación macroscópica evidente.

Epidemiología

Estas enfermedades se presentan en cualquier edad y en ambos sexos, con una mayor frecuencia entre la segunda y cuarta década. Cifras internacionales indican que la incidencia y prevalencia varían de acuerdo al grupo étnico, globalmente para CU son 1,5-25 y 80-157 por 100.000/hab, respectivamente y para la EC entre 0,8-9,8 y 27-106 por 100.000/hab, respectivamente.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida, pero importantes avances se han logrado al identificar los factores implicados en el desarrollo de una inflamación crónica como son los factores genéticos, inmunes, vasculares y medioambientales. Diversos genes han sido asociados a estas condiciones, entre los que destaca para la EC un gen ubicado en el cromosoma 16 que se denomina NOD2/CARD15 cuya función es ser un sensor de microorganismos intracelulares. Dentro de los mecanismos inmunes existiría una sobreproducción del factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citoquinas, secundarias a una excesiva activación y migración de leucocitos desde los capilares hacia la mucosa, probablemente activados por la flora microbiana intestinal. Dentro de los factores medioambientales implicados se encuentran las infecciones gastrointestinales, los antiinflamatorios no esteroideos y el tabaco, el cual paradójicamente es un factor de riesgo para la EC y protector para la CU.

Cuadro clínico

En la CU el principal síntoma es la diarrea con sangre asociado a pujo, tenesmo rectal y urgencia defecatoria. Dependiendo de la extensión de la enfermedad se puede acompañar de compromiso del estado general, baja de peso, fiebre o dolor abdominal de tipo cólico, que se exacerba con la alimentación y cede al obrar.

La EC es más polimorfa y el cuadro clínico depende del sitio, fenotipo y extensión de la enfermedad. Cuando el fenotipo es inflamatorio, con afección ileal y/o cólica los síntomas predominantes son la diarrea, el dolor abdominal usualmente cólico post-prandial. Puede asociarse compromiso del estado general, baja de peso, fiebre o malabsorción. El sangrado rectal es poco frecuente, pero puede estar presente. Si el fenotipo es estenosante el cuadro clínico es de un íleo intestinal intermitente o parcial, con dolor abdominal y vómitos. Cuando el fenotipo es perforante existen fistulas y abscesos y se acompañan de fiebre, masa abdominal, y compromiso del estado general. Un tercio de los pacientes tiene compromiso perianal caracterizado por fisuras perianales, fistulas o abscesos. La enfermedad perianal es exclusiva de la EC.

Estas enfermedades pueden tener síntomas extraintestinales que afecten el sistema articular, la piel, mucosas, oculares, hepáticos o vasculares.

En el examen físico hay que evaluar los signos vitales, temperatura, hidratación y anemia. Al examen abdominal buscar sensibilidad a la palpación abdominal; una marcada distensión y dolor abdominal hacen sospechar un megacolon tóxico. La existencia de una masa abdominal sugiere la presencia de abscesos o asas aglutinadas por perforación. Un buen examen de la región perianal es necesario, al igual que la búsqueda de manifestaciones extraintestinales.

Enfoque diagnóstico

Estas enfermedades carecen de un marcador diagnóstico patognomónico, por lo que el diagnóstico es el resultado de la integración de los antecedentes clínicos, de laboratorio, endoscópicos e histológicos. El hemograma-VHS, la proteína C reactiva y la albúmina ayudan a evaluar la actividad de la enfermedad, la presencia de anemia y el estado nutricional. Deben descartarse agentes infecciosos, como bacterias, parásitos (*Entamoeba histolytica*) y virus (Citomegalovirus), mediante exámenes de deposiciones o sangre. La radiografía de abdomen simple está indicada frente a la sospecha de un megacolon u

obstrucción intestinal. Los autoanticuerpos (ANCA y ASCA) pueden ayudar a diferenciar la CU (ANCA) de la EC (ASCA), pero no son totalmente certeros. Nuevos anticuerpos podrían, en un futuro, mejorar la certeza en la diferenciación de ambas enfermedades y de su evolución (anti-OmpC, anti-I2, anti-flagelina CBir1, etc). El examen endoscópico, rectoscopia o de preferencia una colonoscopia si la situación clínica lo permite, está indicada para establecer la naturaleza (diagnóstico), extensión, toma de biopsias de la mucosa y en la vigilancia de lesiones neoplásicas. En la CU se afecta exclusivamente el colon y el compromiso endoscópico es continuo desde el recto: un 55% tiene sólo proctitis (recto), 30% una colitis izquierda (hasta ángulo esplénico) y 15% tiene colitis extensa (hasta colon transverso y pancolitis). La inflamación varía desde edema, eritema, granularidad, fragilidad de la mucosa, erosiones y en forma ocasional úlceras. En el estudio histológico la inflamación es sólo de la mucosa, en la cual existen alteraciones crónicas de la arquitectura como ramificación o atrofia de las criptas, presencia de un infiltrado linfoplasmocitario e hiperplasia de las células de Paneth. Uno de los hallazgos típicos es la presencia de microabscesos en las criptas.

En la EC puede estar comprometida cualquier zona del tubo digestivo, pero el sitio más frecuente es el intestino delgado (80%), en especial el íleon distal. Una forma frecuente es el compromiso ileocolónico y en menor proporción el compromiso exclusivo de colon. La naturaleza transmural de la inflamación de la EC puede llevar a una estenosis fibrótica y cuando la afección penetra hasta la serosa puede producir perforaciones o fístulas. Por el frecuente compromiso del intestino delgado, un tránsito intestinal o la reciente enteroclisia por TAC, son la forma de evaluar este órgano en especial el íleon. En el estudio endoscópico la distribución de las lesiones tiende a ser segmentario, no-continuo y las lesiones aftoideas y/o úlceras longitudinales o serpentiginosas son propias de la EC. Las características histológicas son una inflamación segmentaria, transmural o el hallazgo de granulomas. La TAC de abdomen o los leucocitos marcados identifican sitios de inflamación intestinal, abscesos o fístulas. La resonancia magnética o la endosonografía rectal permiten evaluar la enfermedad perianal.

Diversas características permiten diferenciar la CU de la EC (Tabla 1) aunque entre 5 a 10% no es posible realizarlo. Entre los otros diagnósticos diferenciales están la colitis infecciosa, la colitis isquémica, los tumores de intestino delgado o colon y la diverticulitis.

Bases del tratamiento

El tratamiento varía dependiendo de la gravedad, extensión, fenotipo y fase de la enfermedad. También se debe considerar enfermedades coexistentes, potencial de crecimiento en niños y factores sociales y psicológicos. El conjunto del cuadro clínico es la mejor guía para evaluar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Con el fin de uniformar las evaluaciones y publicaciones clínicas varios índices se han creado (Truelove-Witts, Clínica Mayo, CDAI, etc) pero no son imprescindibles en la práctica clínica. Entre las medidas generales la educación al paciente y un manejo multidisciplinario de gastroenterólogos, cirujanos, nutriólogos, psicólogos, psiquiatras y enfermeras es fundamental. El apoyo nutricional es importante en el manejo global de la enfermedad. Dietas elementales líquidas vía oral y

Tabla 1. Comparación entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
<i>Clínicas</i>		
Tabaquismo	No	Sí
Período latencia	No	Sí
Susceptibilidad	HLA clase II	No HLA (gen NOD2)
Osteopenia al diagnóstico	No	Sí
Enfermedad oral/perianal	No	Sí
Falla del crecimiento	±	++
Sitio de compromiso	Colon (Recto)	Todo el tubo digestivo (íleon)
Patrón de compromiso	Continuo	Segmentario
<i>Histológicas</i>		
Granuloma	No	Sí
Abscesos crípticos	Sí	Generalmente no
Compromiso transmural	No	Sí
Estenosis /fistulas/abscesos	No	Sí
<i>Inmunológicas</i>		
Autoanticuerpos	ANCA	ASCA
Citoquinas	↑ IL-4, IL-5 Normal: IF-γ, IL-12	Normal IL-4, IL-5 ↑ IF-γ, IL 12
Subclase IgG mucosa	IgG1	IgG2
<i>Manejo</i>		
Antibióticos	No o dudoso	Sí
Terapia nutricional	No efectiva	Efectiva
Mantención con 5-ASA	Efectivo	Pequeño beneficio
Reservorio íleoanal	Sí	Generalmente no
Recurrencia post cirugía	No (reservoritis)	Sí
<i>Extraintestinales</i>		
Colangitis esclerosante	+++	+
Hepatitis autoinmune	+++	+

especialmente vía sonda nasointestinal en infusión continua, son una de las principales opciones terapéuticas, en especial en crisis grave y en niños, y con potenciales efectos modificadores de la enfermedad en especial en la EC. En aquellos casos con contraindicación al uso de la vía enteral (obstrucción, fistulas o abscesos importantes), la vía parenteral es la opción. El aporte de hierro, calcio, magnesio, zinc y vitaminas liposolubles puede ayudar bastante a estos pacientes. Profilaxis contra la trombosis venosa es necesaria.

Colitis ulcerosa

Actividad leve a moderada. Los supositorios de 5-aminosalicílicos (5-ASA) son efectivos en la proctitis y los enemas o espumas de 5-ASA en la rectosigmoiditis o colitis izquierda. Los 5-ASA orales están indicados en las colitis extensas: la sulfasalazina (azulfidine): 2,5 g a 4 g/d es efectiva y controla las manifestaciones articulares, sin embargo, puede tener efectos adversos como alergia, náuseas, cefalea o una oligospermia reversible; la mesalazina: 2 a 4 g/d, presenta efectos adversos poco frecuentes: alergias, pancreatitis, hepatitis, discrasias sanguínea o nefritis intersticial. Los corticoides en enemas ayudan a inactivar las CU distales y los corticoides por vía oral (prednisona 40 mg vo/d) están indicados frente a una mala respuesta a los 5-ASA, colitis muy activas o con importante compromiso del estado general. Debido a sus frecuentes efectos adversos su duración debe ser acotada. Los antibióticos pueden disminuir el riesgo de translocación bacteriana frente a un megacolon tóxico, sepsis, fiebre alta o con desviación izquierda en el hemograma. Un esquema habitual es la asociación de ciprofloxacino o cefalosporinas y metronidazol.

Grave. Estos pacientes debieran estar hospitalizados, en unidades de evaluación médica periódica, para un manejo integral (hidratación, transfusión, soporte nutricional, etc). Altas dosis de corticoides son la base del tratamiento: Metilprednisolona 40-60 mg iv/d, hidrocortisona 200-300 mg iv/d o prednisona 40-60 mg vo/d. En aquellos casos que los corticoides son inefectivos se puede utilizar ciclosporina vo o iv o anti TNF (Infliximab iv). Cefalosporinas o ciprofloxacino y metronidazol son utilizados con frecuencia.

Tratamiento de mantención: La terapia de mantención está indicada para evitar una reactivación. Los corticoides no son efectivos en prevenir nuevas crisis. Los 5-ASA son efectivos y la mesalazina (1,5 g a 3 g) es levemente mejor tolerada que la sulfasalazina (2 a 3 g). Los inmunomoduladores como azatioprina (2-3 mg/kg/día) o 6-mercaptopurina son utilizados con frecuencia.

topurina (1-1,5 mg/kg/día) deben ser utilizados en pacientes corticorrefractarios o dependientes o en aquellos que han usado ciclosporina o infliximab. Requiere de un control médico periódico y de hemogramas seriados.

Cirugía: Las principales indicaciones de la cirugía en el período agudo son una colitis fulminante, un megacolon tóxico o falla al tratamiento médico. Otra indicación es frente a la aparición de displasia de alto grado o cáncer. La proctocolectomía con la realización de un reservorio ileal es la cirugía más frecuente. La inflamación posterior del reservorio (reservoritis), se puede ver en un tercio de los pacientes operados.

Enfermedad de Crohn

Según la forma de presentación de la enfermedad es el tratamiento. En las terapias específicas tenemos:

Corticoides: Prednisona o prednisolona en dosis de 40-60 mg vía oral, pueden producir una rápida respuesta (70% a las 4 semanas), en especial en los con EC inflamatorios o estenosantes. Se recomienda una disminución gradual de 5 a 10 mg cada 7 a 10 días. En casos de pacientes muy graves o con obstrucción intestinal marcada la hidrocortisona o metilprednisolona iv son necesarias. La budesonida es un corticoide con una importante acción tópica a nivel del íleon y colon derecho, con escasos efectos sistémicos.

5-ASA: La mesalazina en forma de Pentasa® ejerce una acción en todo el tubo digestivo y en forma de Salofalk® en el íleon distal y colon. Altas dosis de mesalazina vía oral (4 g) por más de 4 meses induce remisión en 40% de pacientes con EC activa moderada. La sulfasalazina actúa sólo a nivel del colon.

Antibióticos: Metronidazol sólo o con ciprofloxacino tienen efecto moderado en la EC. La duración es de varias semanas a meses, pero puede complicarse con náuseas, mal gusto en la boca, intolerancia al alcohol y neuropatía periférica. La triple terapia antituberculosa no es efectiva en controlar la enfermedad.

Inmunomoduladores: Está indicado en pacientes corticorrefractarios, corticodependientes, usuarios de anti-TNF, niños en edad de crecimiento y pacientes con resecciones intestinales previas. La respuesta a la azatioprina (2-3 mg/k/d) o 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/k/d) puede tomar sobre 3 meses y la tolerancia es variable. Se recomiendan hemogramas semanales los primeros 1 a 2 meses y posteriormente cada 3 meses para detectar supresión medular. La duración óptima del

tratamiento no ha sido establecida, pero 4 años en remisión bajo tratamiento pareciera ser una duración adecuada. Metrotrexato: 25 mg/semanales im e incluso 12,5 mg im ó vo, mejora los síntomas y reduce los requerimientos de corticoides en 40% de los pacientes dependiente de corticoides. Sin embargo, los efectos adversos son variados como vómitos, diarrea, alteraciones hepáticas, supresión medular.

Terapias biológicas: El infliximab es un anticuerpo quimérico (ratón-humano) en contra del TNF. Está indicado en pacientes con EC activa inflamatoria, fistulizante o con compromiso perianal importante, en especial en aquellos corticorrefractarios. Se administra hospitalizado en dosis de 5 mg/kg iv en infusión en un lapso de 2-3 horas y se repite a las 2 y 6 semanas. Se asocian a complicaciones potencialmente mortales. Reacciones por la transfusión se ven en 20% e incluyen cefalea, náuseas, rash, disnea, malestar torácico. Pueden desarrollarse reacciones de hipersensibilidad retardadas autoinmunes tipo lupus. Complicaciones más tardías han sido comunicadas como linfoma, TBC e infecciones oportunistas o bacterianas.

Cirugía: La principal indicación quirúrgica es la estenosis fibrosa refractaria a tratamiento médico, los abscesos y la EC ileocecal o fistulizante que no responde al tratamiento. La resección o estenoplastía no es curativa de la enfermedad y existe 50% de recurrencia de cirugía a 10 años.

Mantenimiento de la remisión: La profilaxis más efectiva es la suspensión del tabaco. La terapia con inmunomoduladores (azatioprina o 6-mercaptopurina) son eficaces en mantener la remisión en pacientes corticodependientes, por lo que sus indicaciones se han ampliado progresivamente. La mantención con 5-ASA ha demostrado una eficacia sólo parcial en disminuir recaídas o recurrencia postquirúrgica. En aquellos pacientes bajo tratamiento con infliximab se requiere administrarlo cada 8 semanas. Los corticoides no tiene un papel en la profilaxis de recaídas.

Complicaciones

En el período agudo las complicaciones más temidas son el megacolon tóxico, colitis fulminante, abscesos, obstrucciones intestinales, hemorragia, peritonitis o manifestaciones extraintestinales. El compromiso ileal puede producir malabsorción de ácidos biliares o una malabsorción de vitamina B12. El cáncer de colon es una complicación potencial que se observa en pacientes con más de 8 a 10 años de enfermedad, en especial en los con compromisos importantes del

colon (colitis izquierda o mayor) o con colangitis esclerosante. La vigilancia periódica está indicada en estos pacientes mediante colonoscopias cada 1 a 2 años. El pronóstico de la enfermedad es bueno bajo tratamiento, no asociándose a mayor mortalidad. Sin embargo, durante el primer año de diagnóstico de la enfermedad existe un mayor riesgo de cirugía.

Referencias

- 1.- Gasull M, Gomollon F, Obrador A, Hinojosa J. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 2ª edición. GETECCU, Madrid; 2002.
- 2.- Lichtenstein G, Abreu M, Cohen R, Tremaine W. AGA technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-87.
- 3.- Satsangi J, Sutherland L. Inflammatory bowel diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia & London; 2003.
- 4.- Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-89.
- 5.- Clark M, Colombel J-C, Feagan B, et al. American Gastroenterological Association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* 2007; 133: 312-39.

— DIVERTICULOSIS Y DIVERTICULITIS —

DRA. MARÍA PAULA VIAL CERDA

Introducción

La enfermedad diverticular del colon corresponde a la quinta patología gastrointestinal más importante en términos de gastos en salud, directos e indirectos en países occidentales. La incidencia exacta es desconocida, pero corresponde a una enfermedad endémica en la población mayor de países desarrollados. Tiene una alta prevalencia y sus complicaciones son causa frecuente de consultas de emergencia en gastroenterología.

Los divertículos corresponden a protrusiones saculares de la mucosa a través de la pared muscular del colon que contienen sólo mucosa y submucosa cubiertas de serosa. Estos ocurren en las áreas débiles de la pared intestinal donde pueden penetrar los vasos sanguíneos.

La enfermedad diverticular (ED) consiste en:

- Diverticulosis: corresponde a la presencia de divertículos dentro del colon.
- Diverticulitis: es la inflamación de un divertículo.
- Sangrado diverticular.

El término diverticulitis complicada se refiere a la perforación libre, la formación de abscesos, fistulas u obstrucciones secundarias al proceso inflamatorio diverticular.

Epidemiología

La prevalencia exacta de la diverticulosis de colon es desconocida ya que muchos pacientes se mantienen asintomáticos. Sin embargo, es claro que aumenta con la edad, estimándose en menos de 5% en sujetos menores de 40 años, con un incremento de 30% a los 60 años y alcanzando hasta 65% de la población a los 80 años. La distribución entre hombres y mujeres es similar, con una pequeña preponderancia del sexo femenino. Esta distribución genérica varía con la edad, siendo más frecuente en hombres bajo 50 años, con una leve preponderancia femenina entre 50 a 70 años y una marcada preponderancia femenina sobre los 70 años de edad.

Existen variaciones geográficas tanto en la prevalencia como en el

“pattern” de la diverticulosis. Las naciones occidentales tienen una prevalencia que va del 5 al 45% dependiendo del método diagnóstico y edad de la población. La enfermedad diverticular en estos países es principalmente de colon izquierdo, presentándose en el lado derecho sólo en 1,5% de los casos. La prevalencia en Africa y Asia es de 0,2% siendo mayor en el colon derecho. Japón luego de adoptar un estilo de vida occidental ha presentado un incremento en la prevalencia de la enfermedad diverticular en el colon derecho, el cual es similar al incremento de la incidencia de la enfermedad diverticular de colon izquierdo en los países occidentales.

Diverticulosis

La ED del colon es el resultado de una compleja interacción entre factores dietéticos, genéticos y de motilidad intestinal, que llevan a un aumento de la presión intraluminal y a cambios en la resistencia en algunas zonas de la pared colónica.

La baja ingesta de fibras se plantea como un agente etiológico posible para el desarrollo de ED. La actual teoría que plantea a la fibra como un agente protector contra los divertículos y posteriormente contra la diverticulitis sostiene que: La fibra insoluble provoca la formación de heces más voluminosas, disminuyendo así la efectividad en la segmentación colónica. El resultado general es que la presión intracolónica se mantiene próxima al rango normal durante la peristalsis colónica.

Los divertículos de colon en su forma más típica es un pseudo (falso) divertículo (no contiene todas las capas de la pared colónica). La mucosa y la submucosa se hernian a través de la capa muscular y son recubiertas por la serosa.

En cuatro puntos bien definidos, alrededor de la circunferencia del intestino, los vasos rectos penetran la capa muscular circular. Los vasos ingresan a la pared de cada lado del borde de la tenia mesentérica y en las 2 tenias antimesentéricas. No hay formación de divertículos distalmente a la unión recto-sigmoidea por debajo de la cual la tenia coalesce para formar una capa muscular longitudinal.

Al penetrar en la pared intestinal, los vasos rectos crean áreas de debilidad en dicha pared, a través de las cuales pueden herniarse porciones de la mucosa y submucosa colónicas (cubiertas de serosa).

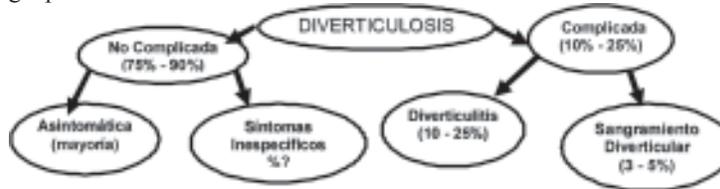
En la formación de estos divertículos participan también cambios estructurales de la pared del sigmoides y otros segmentos del intesti-

no, 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 colónica 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 favorece la herniación de la mucosa.

El espectro clínico de esta enfermedad se divide en dos grandes grupos:



Diverticulitis

Este término representa un espectro de los cambios inflamatorios que van desde una inflamación local subclínica hasta una peritonitis generalizada con perforación libre.

El mecanismo de aparición de la diverticulitis gira alrededor de 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 resultantes, 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 menores pueden quedar contenidas por grasa pericólica y del mesenterio, formando pequeños abscesos. Perforaciones mayores llevan a la formación de abscesos que pueden formar grandes masas inflamatorias pudiendo extenderse hacia otros órganos formando fistulas. La perforación libre asociada a peritonitis difusa es una complicación grave infrecuente.

La diverticulitis simple corresponde al 75% de los casos, y la complicada al 25% restante (abscesos, 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 69-98% y una especificidad de 75-100%. El uso de endoscopia (procto sigmoidoscopia/sigmoidoscopia flexible) con la insuflación inherente de aire está relativamente contraindicado en el episodio agudo porque aumenta las posibilidades de perforación.

Manejo médico (Diverticulitis)

Tratamiento ambulatorio: pacientes con dolor/hipersensibilidad abdominal leve, sin síntomas sistémicos.

- Dieta baja en residuos.
- Antibióticos durante 7-14 días (Amoxicilina/ácido clavulánico o Quinolona+Metronidazol durante 7-10 días)
 - Luego de iniciar el tratamiento, se espera mejoría en 48-72 horas.
 - Es importante tener cobertura contra *E. coli* y *Bacteroides fragilis*.
 - Si no se observan mejorías en 48-72 horas, buscar una colección intra-abdominal.

Tratamiento con hospitalización: Pacientes con signos y síntomas severos (1-2% de los casos)

- Hospitalización.
- Reposo intestinal.
- Antibióticos iv (cobertura contra gram negativos y anaerobios). Se recomienda la asociación de metronidazol con cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 1 a 2 gramos al día, o cefotaxima 1 a 2 gramos cada 6 horas) o a fluoroquinolona (ciprofloxacino 200-400 mg iv cada 12 horas o levofloxacino 500 mg iv día).
- Hidratación iv.
- Analgesia (meperidina) en caso necesario.

- Se prefiere la meperidina a la morfina porque esta última puede provocar un aumento de la presión intracolónica en el sigmoides.
 - Si el cuadro mejora en 48 horas, comenzar con una dieta baja en residuos en el período agudo. Se puede pasar los antibióticos a la vía oral, si el paciente permanece sin fiebre durante 24-48 horas, y disminuyendo el recuento leucocitario.
 - Si no hay mejoría debe sospecharse e investigarse la presencia de un flegmón o una colección (absceso).

El 15-30% de los pacientes ingresados para manejo de su diverticulitis requieren cirugía durante su hospitalización, presentando una tasa de mortalidad asociada de 18%.

En 70 a 100% de los pacientes con diverticulitis no complicada, presentan una buena respuesta al tratamiento médico.

Luego del primer cuadro de diverticulitis:

- 30 a 40% de los pacientes se mantendrán asintomáticos.
- 30 a 40% de los pacientes presentará dolor abdominal sin evidencias de diverticulitis.
- 30% de los individuos que presentan un primer episodio de diverticulitis, presentarán un segundo episodio.

Luego de finalizado el tratamiento se recomienda a los pacientes continuar con una dieta alta en fibra y realizarse una colonoscopia con la finalidad de descartar una neoplasia colónica asociada.

No existe evidencia que la ingesta de maní, semillas y choclo desencadene un cuadro diverticular agudo, razón por la cual no se recomienda la suspensión de éstos.

Manejo quirúrgico (Diverticulitis)

La cirugía de urgencia es ineludible en caso de:

1. Perforación libre con peritonitis generalizada.
2. Obstrucción intestinal.
3. Absceso que no es posible de drenar por vía percutánea.
4. Fístulas.
5. Deterioro clínico o no mejoría ante el manejo conservador.

La cirugía electiva es más común. Se realiza luego de hacer una adecuada preparación del intestino. Entre las indicaciones de cirugía citadas más frecuentemente, se incluyen:

1. Dos o más episodios de diverticulitis, suficientemente severos como para determinar la hospitalización.

2. Todo episodio de diverticulitis asociado a extravasación de medio de contraste, síntomas obstructivos o incapacidad de diferenciar entre diverticulitis y cáncer.

La resección se practica entre las 6 y 8 semanas de cualquier episodio de inflamación aguda. Las opciones de cirugía pueden variar, dependiendo de si la indicación es de urgencia o electiva.

Enfermedad diverticular en jóvenes (menores a 40 años)

El 2-5% de la ED ocurre en individuos menores de 40 años de edad. Siendo más frecuente en hombres donde la obesidad es un factor de riesgo mayor. Los divertículos están habitualmente localizados en el sigmoides y el colon descendente.

El manejo de este subgrupo de pacientes de ED es un tema ampliamente controvertido. Todavía se discute si es una entidad más severa en el joven. De hecho, la historia natural muestra una tendencia hacia los síntomas recurrentes y una mayor incidencia de malos resultados que finalmente requieren cirugía.

En los pacientes jóvenes sin patología comórbida, la cirugía electiva luego de un episodio de diverticulitis es una recomendación razonable, aunque falta evidencia en estudios controlados.

Referencias

- 1.- Young-Fadok T, Roberts P, Spencer M, Wolff B. Colonic diverticular disease. *Curr Prob Surg* 2000; 37: 457-514.
- 2.- Parks T. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol* 1975; 4: 53-69.
- 3.- Rodkey G, Welch C. Changing patterns in the surgical treatment of diverticular disease. *Ann Surg* 1984; 200: 466-78.
- 4.- Manousos O, Truelove S, Lumsden K. Prevalence of colonic diverticulosis in general population of Oxford area. *Br Med J* 1967; 3: 762-3.
- 5.- Painter N S, Burkitt D P. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. *Br Med J* 1971; 2: 450-4.
- 6.- Talbot J. Role of dietary fiber in diverticular disease and colon cancer. *Fed Proc* 1981; 40: 2337-42.
- 7.- Rege R, Nahrwold D. Diverticular disease. *Curr Probl Surg* 1989; 26: 133-89.
- 8.- Murphy T, Hunt R, Fried M, Krabshuis J. Enfermedad diverticular. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines en http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/enfermedad_diverticular.pdf (conexión 3-5-08).

– LESIONES SUPERFICIALES DEL COLON, – INCLUYENDO LOS PÓLIPOS COLÓNICOS

DR. EDUARDO MAIZA RODRÍGUEZ

Introducción

Este capítulo resume esquemáticamente el estado actual del conocimiento de las lesiones superficiales del colon (LSC), que incluyen los pólipos colónicos, considerando los conceptos propuestos por la escuela japonesa y los consensos oriente-occidente, publicados en los últimos años.

En Chile, el cáncer de colon ha aumentado (ver capítulo), y aceptando que son precedidos mayoritariamente por adenomas, su extirpación es su tratamiento y también profilaxis del cáncer colorrectal.

Definición

Los pólipos son masas circunscritas de tejido, nacidas de la mucosa, que se proyectan hacia el lumen intestinal. No se consideran las originadas en otras capas colónicas, que son histológicamente heterogéneas y que no necesariamente constituyen lesiones precancerosas. No obstante, este concepto es parcial al no incluir las lesiones no protruyentes, planas y deprimidas, las que forman parte de las lesiones superficiales del colon. Así, las LSC son aquellas surgidas de la mucosa, que se extienden hasta la submucosa.

Clasificación morfológica

Macroscópicamente o según la clasificación de las LSC (Tabla 1), son elevadas si miden más de 2,5 mm (0-I), no protruidas ni excavadas (0-II), y deprimidas (0-III) si la depresión es mayor a 2,5 mm. Las lesiones elevadas (0-I) con pedículo, se llamarán pediculadas (0-Ip), sino se le denominará sésiles (0-Is). No debería ocuparse la clasificación de Yamada, utilizada inicialmente para pólipos gástricos, y sus subtipos. Las lesiones no protruidas ni excavadas (0-II) se subdividen en completamente planas (b) y levemente elevadas (a) o levemente deprimidas (c), si el desnivel superior o inferior es menor o igual a 2,5 mm (medida del diámetro de pinza de biopsias, equivalente a dos veces el grosor de la mucosa vecina). Las lesiones deprimidas (0-III) son aquellas que

Tabla 1. Clasificación macroscópica de las lesiones superficiales del colon

<ul style="list-style-type: none"> • 0-I Protruidas 	<p>p = pediculadas s = sésiles</p>		<p>↑ > a 2,5 mm</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 0-II No protruidas ni excavadas 	<p>a = elevadas b = planas c = deprimidas</p>		<p>↑ < a 2,5 mm</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 0-III Deprimidas (no sobrepasa submucosa) 			<p>↓ > a 2,5 mm</p>

tienen desnivel mayor a 2,5 mm. Esta clasificación permite a su vez combinaciones de estos tipos, siendo nombrada primero la característica predominante ej: IIa + IIc, o IIc +IIa.

Se debe recalcar que esta clasificación está referida a las lesiones neoplásicas del colon, dentro de las que se incluyen los “pólipos”, siendo la primera etapa de ellas, y por eso la nomenclatura de 0, continuándose con la clase I de Borrmann referida a cánceres polipoideos que comprometen más allá de la submucosa (ver capítulo de cáncer de colon).

En los últimos años, Kudo agregó a la descripción endoscópica, el concepto del dibujo de los orificios glandulares de las lesiones superficiales, conocidos como los patrones de Kudo o “pit pattern”, cuya interpretación pronostica las características histológicas de estas lesiones. Define 5 patrones, siendo el tipo I, normal, y siendo el V, francamente canceroso (Tabla 2). Estas características son más evidentes con colorantes como el índigo carmín al 0,2%.

Clasificación histológica

Los pólipos se dividen según su potencial maligno en neoplásicos o adenomas y no neoplásicos (Tabla 3). Los adenomas según aspecto al microscopio son tubulares, vellosos o tubulo-vellosos, si están conformados por estructuras glandulares tubulares, digitiformes o por ambas. El porcentaje de elementos vellosos nos permitirá llamarlos tubulares (menor del 25%), tubulo-vellosos (hasta 74%) o vellosos (75% o más). Los más frecuentes son los primeros (70-85%) y

Tabla 2. Patrón de orificios glandulares de Kudo o "pit pattern"

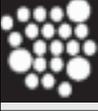
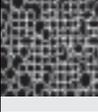
Tipo	Característica de orificios glandulares colónicos	Tamaño (mm)	Esquema	Histología
I	Redondos regulares	0,02		Colon normal
II	Estrellados o papilares	0,02		70% Hiperplástico 30% Adenomas
III S (short)	Redondos tubulares más pequeños que tipo I	0,01		86% Adenomas 13% Carcinomas
III L (large)	Tubulares largos	0,09		93% Adenomas 4,2% Carcinomas
IV	Surcos o giros (encefalopideo)	0,032		75% Adenomas 22% Carcinomas
V (I=irregular) (N=no estructurado)	Irregular			61% Carcinomas 39% Adenomas 93% Carcinomas 7% Adenomas

Tabla 3. Clasificación histológica de los pólipos colorrectales esporádicos

No neoplásicos	Hiperplásticos Inflamatorios Juveniles Linfoides
Neoplásicos	Adenomas DALM

DALM: Displasia asociada a lesión o masa

Adenoma = neoplasia intraepitelial según clasificación de lesiones superficiales

menos del 5% lo constituyen los últimos. Los vellosos tienen mayor potencial de degeneración maligna.

En occidente, las alteraciones mucosas y celulares son denominados displasia o adenoma, si surgen de lesión plana o protruida, siendo el grado de las alteraciones graduadas en bajo y alto grado. Estas definiciones han causado las mayores diferencias entre oriente y occidente, por ello el consenso de Viena, propuso reemplazar los términos adenoma y displasia, por el de neoplasia intraepitelial (NIE), independiente de la altura de la lesión.

En el término displasia de alto grado, se incluyen los conceptos de las antiguas clasificaciones (carcinoma *in situ*, intramucoso o focal), denominaciones que deberían desaparecer, en favor de NIE de alto grado, para evitar tratamientos excesivos o confusiones, reservando el término de carcinoma sólo para las lesiones invasoras.

Las NIE de alto grado y los carcinomas invasores (más allá de la *muscularis mucosae*) son el 7 y 3%, respectivamente, siendo su potencial metastático a los ganglios regionales mayor a medida que se acercan a la muscular propia. Así se ha dividido la submucosa en tres tercios, siendo sm1 el más próximo a la muscular de la mucosa y sm3 el más cercano a la muscular propia. Esto es importante porque el riesgo real de metástasis es 1, 6 y 14% cuando las lesiones comprometen sm1, 2 y 3, respectivamente. El potencial maligno se incrementa a medida que la lesión crece en extensión y en profundidad, siendo los mayores de 1 cm las que tienen mayor proporción de componente vellosos y displasia de alto grado. Se piensa que al crecer la proliferación monoclonal acumula mayor cantidad de alteraciones genéticas y cromosómicas, determinando un comportamiento más agresivo.

Histogénesis

La histogénesis de una NIE y la posterior aparición de un cáncer a partir de un tejido sano, depende de la asociación e interacción de tres fenómenos: inestabilidad cromosómica, inestabilidad microsátelite y predominancia de pro-oncogenes.

La inestabilidad cromosómica depende de la pérdida de los dos alelos de los genes APC, DCC y del p53, los que suprimen la existencia de tumores. La inestabilidad microsátelite genética se refiere a la incapacidad de reparar el DNA, por la expresión de al menos 4 genes (*msh2*, *mlh1*, etc), que causan el fenotipo rer o del error replicativo. Finalmente la aparición de un oncogen Ki-ras que es un promotor de tumores. La secuencia parece ser la mutación de APC, Ki-ras, DCC y

P53 pero el orden puede variar.

Clínica

Las LSC y los pólipos son frecuentemente asintomáticos. Habitualmente el hallazgo de un examen solicitado por otro motivo. Cuando son sintomáticos, miden al menos 1 cm, manifestándose por hemorragia silenciosa o visible. Las lesiones mayores como las vellosas producen emisión de mucosidades e hipokalemia, más raramente aún, pujo y dolores abdominales. La exploración física en general es normal, salvo en síndromes como el Peutz-Jeghers, donde hay pigmentación muco-cutánea.

Diagnóstico

El examen de elección es la colonoscopia hasta el ciego, ya que el 40% de las lesiones se localizan en zonas proximales al ángulo esplénico. En alrededor del 1%, este examen no es completo o por otras razones no es factible practicarlo, y en esos casos está indicada la colonografía por tomografía computada, que detecta lesiones mayores de 6 mm. Si ello no es posible, una enema baritada de doble contraste (en ambas no se pueden tomar biopsias). Se prefiere la colonoscopia porque es más sensible y eficaz, detectando más lesiones y de menor tamaño, pudiendo reseccarlas de inmediato. En EEUU, se ha propuesto la rectosigmoidoscopia más enema baritada, opción que en Chile es de mayor costo y no resolutive, obviando las lesiones planas. El uso de cromoendoscopia con un colorante como el índigo carmín al 0,2% o electrónica (FICE, Fujinon o NBI Olympus), mejora la detección de lesiones mucosas y nos permite describir el patrón de Kudo con las implicancias ya señaladas.

Evolución y tratamiento

Las lesiones superficiales neoplásicas del colon, se presentan esporádicamente o en un contexto hereditario o sindromático (Tabla 4). Se estima que una lesión elevada mayor de 1 cm, demora 7 años en malignizarse, en las planas y deprimidas puede ser menos tiempo,

Tabla 4. Clasificación de las poliposis colorrectales hereditarias

No neoplásico	Poliposis hiperplásticas Poliposis juvenil Síndrome de Peutz-Jeghers (con potencial maligno)
Pólipos neoplásicos	Poliposis hereditaria de cáncer colorrectal
Poliposis neoplásica	Poliposis familiar Síndrome de adenomas planos

interrumpiéndose este ciclo, con la resección, evitando la aparición de cáncer colorrectal.

El tratamiento de elección es la polipectomía endoscópica, que consiste en “lacear” la lesión y cortarla mediante un asa de electrocoagulación. La técnica puede ser polipectomía simple o mucosectomía. En la última se inyecta suero fisiológico con adrenalina en la base de la lesión para sollevantarla y extraer una superficie mayor con menor riesgo. Recientemente se ha desarrollado para lesiones mayores de 3 cm, llamadas lateralmente extendidas, la resección submucosa, en que se inyecta glicerol-ácido hialurónico en la submucosa, disecándose toda la lesión con cuchillos endoscópicos especialmente diseñados.

La pieza reseçada y recuperada íntegramente, debe ser estudiada histológicamente para determinar su benignidad. Si existe foco de malignidad, debe precisarse si la exéresis fue completa en extensión y profundidad, y alejada del borde de sección (al menos 1 mm al microscopio). Además debe detallarse el compromiso vascular o linfático, o si es indiferenciado (mayor probabilidad de metástasis regional metacrónica). En ausencia de estos criterios, la resección endoscópica es el único tratamiento recomendado.

Por el contrario, la colectomía debe plantearse si se trata de un cáncer invasor (más allá de sm2), valorando el riesgo de la resección colónica electiva *versus* el de la persistencia de metástasis regional (1,5% en sm1, 6 % en sm2 y 14% en sm3).

Vigilancia

Posterior a una polipectomía, en una colonoscopia realizada al año y a los 3 años se encuentran pólipos entre 28 y 42% de los casos, más pequeños y con displasia más leve. Por ello, se recomienda luego de una limpieza de pólipos, una colonoscopia de control a los 3 años y si ella es negativa, repetirla a los 10 años (con perfil de riesgo promedio) ó 3 a 5 años en casos de alto riesgo. Se define como perfil de riesgo promedio a aquellos pacientes mayores de 50 años sin otros factores asociados. Los de alto riesgo son aquellos que tienen un síndrome poliposo hereditario (poliposis familiar), o cáncer colorrectal hereditario no poliposo (síndrome de Lynch), los que tienen antecedentes familiares de primer grado, o personales de pólipos o cánceres colorrectales ya reseçados.

Es necesario ser más agresivo cuando los pólipos reseçados son de carácter vellosos.

Los enfermos con familiares de primer grado y en los que una

primera colonoscopia no mostró pólipos, deben ser re-examinados a los 5 años. En estudios recientes se ha demostrado que hasta 16% de los pólipos pueden ser no diagnosticados por un endoscopista experimentado (*versus* 48% de la enema baritada), por lo que es preferible, después de un primer examen, repetirlo al año y luego seguir la recomendación internacional. Esta tasa depende del tiempo de retiro del endoscopio (al menos 10 minutos), de calidad de la preparación y de la acuciosidad del endoscopista (Tabla 5).

Los enfermos con pancolitis ulcerosa deben ser examinados luego de 8 a 10 años de enfermedad, con colonoscopia cada 1 a 2 años, buscando lesiones intraepiteliales, ayudado de tinción con azul de metileno.

Casos especiales

Son factores de alto riesgo de recidiva de pólipos a los 3 años post limpieza del colon, los siguientes casos: a) Mayor de 1 cm; b) Dos o más pólipos; c) Adenoma vellosos o con displasia de alto grado; d) Pacientes con familiares de primer grado con cáncer de colon.

Las lesiones superficiales mayores de 2 cm, en general tienen un importante contenido vellosos, por lo que deben seguirse igual que si fuesen vellosos. En caso de riesgo de complicación evidente con la polipectomía o resección submucosa, es preferible la cirugía abierta.

Tabla 5. Sugerencia de conductas en relación con LSC

Categoría de riesgo		Conducta
En rectosigmoidoscopia	Lesión hiperplásica Adenoma o displasia	No colonoscopia completa salvo sospecha de pólipo aserrado Colonoscopia completa y polipectomía de todas las lesiones
En colonoscopia según número y extensión	Hasta dos de bajo grado	Colonoscopia a los 5 años, considerar preparación y factores genéticos
	> 3 lesiones > de 1 cm carácter vellosos lesiones de alto grado	Colonoscopia a los 3 años
Lesiones avanzadas sm3 Lesiones avanzadas submucosa hasta sm1 y ¿sm2?	Lesiones vellosas mayores de 2 cm	Colonoscopia de 3 a 6 meses hasta resección completa Cirugía resectiva clásica
		Colonoscopia a los 2 a 6 meses

Las lesiones superficiales que comprometen más allá de la *muscularis mucosae*, pueden ser resueltas por endoscopia si son diferenciadas y no hay compromiso linfático ni vascular del pedículo. En el caso de invasión de éste, debe haber al menos 1 mm de tejido sano (al microscopio), antes del borde de sección. Cuando son sésiles y se sospecha invasión inequívoca de la submucosa (no se elevan al inyectar suero en submucosa), se sugiere tratar por cirugía abierta, salvo contraindicación. En la Tabla 5 se resumen las conductas habituales y excepcionales.

Prevención

Un cambio en el estilo de vida parece indispensable para disminuir la incidencia de cánceres colorrectales, ello incluye no fumar, ingerir una dieta pobre en materias grasas, hipocalórica, rica en frutas y verduras. La quimiopprofilaxis se intenta hace varios años, iniciándose con sulindaco y ácido acetilsalicílico, los que demostraron disminuir la incidencia de pólipos y de cáncer colorrectal, pero la existencia de importantes efectos colaterales han hecho desestimar su uso de rutina. Lamentablemente los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la Cox-2 selectivos, a pesar de ser eficaces, tienen efectos cardiovasculares graves que determinaron el retiro del mercado de algunos de ellos.

Recomendaciones para pacientes con familiares con pólipos o cáncer de colon

La vigilancia con colonoscopia debe realizarse a los 40 años, o 10 años antes de la edad de aparición del caso índice de cáncer. De no encontrarse lesiones superficiales, debe repetirse a los 3 años en los pacientes de alto riesgo y a los 5 años en los de bajo riesgo.

Los pacientes que padecen una poliposis familiar debe iniciarse a los 10 a 12 años y el seguimiento es muy agresivo, llevando a la colectomía precozmente para evitar el cáncer de colon. Los pacientes con familiares con cáncer de colon hereditario no poliposo (síndrome de Lynch) deben iniciar su estudio a partir de los 20 años o 10 años antes del caso índice.

Referencias

- 1.- O'Brien M, Winawer S, Zauber A, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristic associated with high-grade dysplasia in colorectal

- adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98: 371-9.
- 2.- Winawer S, Zauber A, O'Brien M, et al. The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup. *Cancer* 1992; 70 (Suppl 5): 1236-45.
 - 3.- Hurlstone D, Cross S, Shorhouse A, et al. Efficacy of high magnification chromoscopy colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut* 2004; 53: 284-90.
 - 4.- Rex D, Johnson D, Lieberman D, Burt R, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-77.
 - 5.- Bond J. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3053-63.
 - 6.- Rubio C, Jaramillo A, Lindblom A, Fogt F. Classification of colorectal polyps: Guidelines for endoscopist. *Endoscopy* 2002; 34: 226-36.
 - 7.- Endoscopic classification review group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37: 570-8.
 - 8.- Participants in the Paris workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (suppl): S3-43.
 - 9.- Kudo S, Rubio C, Teixeira R, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33: 367-73.
 - 10.- Levin B, Lieberman D, McFarland B, and for the American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group, the US Multi-Society Task Force, and the American College of Radiology Colon Cancer Committee Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 130-60.

— CÁNCER DE COLON Y RECTO —

DR. CHRISTIAN JENSEN BENÍTEZ

Epidemiología

Enfermedad prevalente en los países desarrollados, en el nuestro su frecuencia va en alza. Según Medina el número de casos hospitalizados se duplicó en 24 años (1975-1989). Ocupaba el quinto lugar detrás de estómago, pulmón, biliar y próstata, con 1.005 casos de fallecidos en 1998 y 1.093 en 1999. Si bien entre 1990 y 1998 también aumentó su tasa cruda de muerte, es necesario agregar que no existiendo un Registro Nacional de Tumores, los datos disponibles son fragmentarios, desconociéndose el número de casos nuevos anuales (incidencia).

Según el Departamento de Estadísticas del Ministerio de Salud de Chile, la mortalidad por cáncer de colon (CC) en nuestro país, ha ido en ascenso desde el año 1990 al 2005, desde 3,7 a 6,4 casos por cien mil habitantes de ambos sexos. Separados por género, la tasa en las mujeres es de 7,0 y en hombres de 5,8 en el año 2005.

La tasa de mortalidad en el mismo período (1990-2005) para el cáncer del recto también aumenta de 1,2 a 2,2, presentando los hombres una tasa de 2,4 y las mujeres de 2,0.

En la actualidad, los cánceres del intestino grueso (colon y recto), ocupan el sexto lugar como causa de muerte por tumores malignos, con tasa total de 8,6 detrás de los cánceres de estómago, próstata, mama, pulmón y vesícula.

Etiología

Existen evidencias de alteraciones en el ámbito genético que involucran a distintos oncogenes, los que serían responsables de cambios en la secuencia adenoma carcinoma. Ellos son APC, K-ras, DCC (deleciones en el cromosoma 18q) y p-53. Además participan en el proceso otros genes que se relacionan con la inestabilidad del microsatélite (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 y MSH6).

Algunas de estas alteraciones genéticas, no sólo están relacionadas con la génesis del cáncer, sino que además influyen en la evolución, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Etiopatogenia

Se ha intentado identificar factores ambientales que se relacionen con el CC y recto. Las evidencias no son absolutamente concluyentes.

Entre ellos se deben mencionar; con efecto protector:

Dieta rica en fibra, AINEs (ácido acetilsalicílico), calcio, ejercicio físico, vitaminas A, D y E.

Tendrían efecto deletéreo: ingestión de grasa animal, alimentos con alto contenido en colesterol, alcohol (cerveza).

Detección precoz del cáncer colorrectal

La mayor parte de los cánceres de colon y recto se diagnostican en la fase sintomática. Es deseable hacer el diagnóstico precoz mediante pesquisa en la población, en grupos asintomáticos y de riesgo promedio (**tamizaje o screening**).

En el grupo de personas de riesgo aumentado se habla de **vigilancia**.

1. Grupos de riesgo aumentado de presentar un cáncer colorrectal.

- a) Pacientes que ya tuvieron un cáncer de colon o recto.
- b) Parientes consanguíneos en primer grado de un enfermo con CC o recto. O de un paciente tratado por pólipos adenomatosos bajo los 50 años.
- c) Portadores de enfermedades genéticas como:
 - Poliposis familiar del colon.
 - Síndrome de Gardner.
 - Síndrome de Turcot.
 - HNPCC o síndrome de Lynch I o Lynch II (cáncer colorrectal hereditario no poliposo).
 - Síndrome de Peutz Jeghers.
 - Poliposis colónica juvenil y poliposis juvenil familiar.
- d) Portadores de enfermedades inflamatorias intestinales:
 - Colitis ulcerosa idiopática (CUI), de más de 10 años de evolución y con compromiso extenso (pancolitis). Mayor riesgo en pacientes que además evolucionan con colangitis esclerosante primaria, con comienzo en edades tempranas y con “back wash ileítis” (esto último en discusión).
 - Enfermedad de Crohn. En especial en pacientes con segmentos intestinales excluidos.

2. Grupo de riesgo promedio

El resto de la población se considera de riesgo promedio. Las recomendaciones de pesquisa en la población fueron elaboradas en EE.UU. y no reflejan necesariamente la realidad de nuestro país.

Tamizaje (Screening)

En la población general, de riesgo promedio. A partir de los 50 años de edad (según Organización Mundial de Gastroenterología y Alianza Internacional de Cáncer Digestivo).

1. Examen clínico anual con tacto rectal.
2. Test de hemorragias ocultas en deposiciones, efectuado anualmente. Existen distintos test disponibles, con sensibilidad y efectividad variables (50 a 90%). Por ejemplo Hemocult I y Hemocult II. Se prefiere un test de alta sensibilidad.
3. Rectosigmoidoscopia flexible cada 5 años.
4. En la actualidad el gold standard es la colonoscopia completa.

Vigilancia

En personas de riesgo elevado. La vigilancia debe comenzar a los 40 años o si el caso índice era de menor edad al momento del diagnóstico, cinco años antes de la edad de diagnóstico.

1. Colonoscopia completa. Ante resultado negativo debe repetirse a los tres años. Si de nuevo es negativo, una vez cada cinco años.

Los enfermos ya operados de un cáncer colorrectal también constituyen población de riesgo, pero están sometidos a seguimiento postoperatorio durante 5 años. Sin embargo, cuando presentan un cáncer metacrónico colorrectal, lo hacen en promedio nueve años después del primer cáncer. Es decir, terminado el seguimiento, deberán continuar en vigilancia como población de riesgo elevado.

En miembros de familias con alteraciones genéticas.

Poliposis familiar del colon (FAP, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot).

1. Test de diagnóstico genético a los 10-12 años de edad.
2. Sigmoidoscopia flexible anual desde los 10-12 años y si es negativa, hasta los 40 años. Si es positiva y aparecen pólipos debe discutirse la posibilidad de cirugía.

Vigilancia en HNPCC, síndrome de Lynch I y II.

1. Análisis genético y test para determinación de anomalías genéticas; inestabilidad microsatelital.

2. Colonoscopia completa desde los 20-25 años, cada 3 años. Algunos autores la recomiendan anual desde los 40-45 años.

3. Pesquisa anual de cáncer de ovario y endometrio desde los 25-35 años.

En enfermos con enfermedades inflamatorias del intestino:

Vigilancia en portadores de CUI. En especial casos de colitis extensa o pancolitis de más de 10 años de evolución y en pacientes que además tienen colangitis esclerosante primaria

1. Colonoscopia completa a los 10 años de evolución con biopsias escalonadas de cuatro cuadrantes cada 10 centímetros. Si es negativa para displasia repetirla cada 1-3 años. Si es positiva para displasia de alto grado, se indica cirugía. No se debe esperar a diagnosticar cáncer con biopsias endoscópicas en estos pacientes.

Vigilancia en pacientes con enfermedad de Crohn del colon y recto. Se conoce de su mayor riesgo, en especial en pacientes con larga evolución y con segmentos excluidos o con operaciones de derivación interna (by pass).

En pacientes con otras enfermedades por pólipos:

Vigilancia en parientes consanguíneos directos de enfermos con síndrome de Peutz Jeghers conocidos: Los pólipos hamartomatosos se ubican en el intestino delgado entre 60 a 95% de los casos, en el colon en 60% y en el estómago en 50%. El riesgo de CC y recto está aumentado por transformación adenomatosa de los hamartomas.

1. Test de hemorragias ocultas anualmente desde los 10-15 años.
2. Sigmoidoscopia cada tres años desde los 10-15 años de edad.

En pacientes con Peutz Jeghers diagnosticado:

1. Colonoscopia cada tres años desde los 25 años o desde antes si hay sintomatología, extirpando los pólipos > 1 mm.

Vigilancia en casos de poliposis juvenil familiar:

Se diagnostica cuando en un individuo existen más de 10 pólipos hamartomatosos. En un tercio de estos pacientes encontraremos historia familiar al menos con un consanguíneo de primer grado con lesiones similares. No hay consenso sobre la vigilancia más adecuada en estos casos. Puede recomendarse lo siguiente:

1. Test de hemorragias ocultas anual desde los 12 años y hasta los 40 años de edad.

2. Sigmoidoscopia flexible o colonoscopia completa cada tres años desde los 12 y hasta los 40 años de edad.

El objetivo de buscar en la población casos asintomáticos de cáncer colorrectal está directamente relacionado con la etapa en que se diagnostica cada caso y con el pronóstico.

Diagnóstico en casos con sintomatología

La mayor parte de los casos consultan en etapas avanzadas.

Los síntomas relevantes son:

Dolor abdominal	44 %
Cambio del hábito intestinal	43 %
Sangrado digestivo bajo	40 %
Astenia, adinamia	20 %
Anemia hipocroma	11 %
Baja de peso	6 %

Se deben agregar como síntomas propios de la localización rectal el pujo y tenesmo, la proctorragia y el dolor perineal.

Los síntomas y signos se pueden esquematizar en tres grupos:

1. Cáncer de colon derecho.
2. Cáncer de colon izquierdo.
3. Cáncer de recto.

En el cuadro siguiente aparecen los elementos clínicos fundamentales en los tres tipos de cáncer que nos permiten deducir las formas típicas de presentación:

Cáncer de	Diámetro	Contenido	Tu más frecuente	Función del segmento
Colon derecho	Mayor	Líquido	Vegetante	Absorbe H ₂ O y Na
Colon izquierdo	Menor	Sólido	Anular estenosante	Forma deposiciones
Recto	Mayor	Formado	Anular o ulcerado	Cámara de evacuación

Cáncer de colon derecho: Diarrea crónica, sangrado microscópico, anemia hipocroma, compromiso del estado general (astenia, adinamia, anorexia, edema), masa palpable en fosa iliaca derecha, dolor localizado y permanente por infiltración neoplásica. En casos con compromiso duodenal se agregan vómitos alimentarios y biliosos.

Cáncer de colon izquierdo: Alteración del hábito intestinal hacia la constipación o a la diarrea con o sin alternancia, alteración de la forma de las deposiciones (acintadas), sangre macroscópica con las deposiciones (hematoquezia), dolor abdominal tipo cólico que habitualmente se alivia al evacuar gases y/o deposiciones.

Cáncer del recto: Proctorragia, con sensación de pujo y tenesmo rectales (sensación de defecación incompleta), dolor pelviano bajo o perineal, aumento de la frecuencia de evacuaciones y cambio en la forma de las deposiciones.

Otras formas de presentación:

1. Obstrucción intestinal baja.
2. Perforación cubierta (puede ser al retroperitoneo) con un cuadro de absceso.
3. Perforación libre (al peritoneo) con una peritonitis.
4. Fistulización a otros órganos.
5. Carcinomatosis peritoneal. Síndrome ascítico.

Diagnóstico

1. *Tacto rectal*

Debe considerarse parte obligada de todo examen físico.

2. *Endoscopia*

En la actualidad, existe clara aceptación de que la colonoscopia completa es la mejor herramienta para llegar al diagnóstico del cáncer de colon y recto. Toma de BIOPSIA.

3. *Radiología*

Enema baritada: Se reserva para aquellos pacientes en los que fue imposible realizar una colonoscopia completa en el estudio preoperatorio, como método complementario para descartar la existencia de lesiones neoplásicas sincrónicas en el segmento de colon proximal al tumor. Se acepta que pueden existir neoplasias malignas sincrónicas hasta en 4% de los casos estudiados. Signos radiológicos: lesión de comienzo y término abrupto, con pérdida del relieve mucoso, lesión en "coronta de manzana". Defectos de llenamiento lumbinales. Existencia de lesiones satélites. Existencia de trayectos fistulosos que comunican el lumen intestinal con otros segmentos del colon o bien con otros órganos como la vejiga o el intestino delgado por ejemplo.

En la actualidad, se ha incorporado la colonoscopia virtual como otra herramienta de estudio con una adecuada sensibilidad y especificidad sobre todo en lesiones mayores de 1 cm.

4. *Búsqueda en las deposiciones de material nuclear de células neoplásicas*

Está disponible y se basa que por la biología tumoral hay en el lumen intestinal una gran cantidad de material genético correspondiente a células neoplásicas pudiéndose estudiar su presencia. En caso de ser positivo no indica el nivel del tubo digestivo donde se asienta el cáncer.

5. *TAC de abdomen y pelvis, TAC de tórax*

6. *Endosonografía rectal complementaria al Tacto rectal y a la TAC de pelvis*

Permite clasificar a los tumores del recto en:

- uT0 Lesión confinada a la mucosa.
- uT1 Lesión de mucosa y submucosa que no compromete la muscular propia.
- uT2 Lesión que penetra la muscular propia, pero está confinada a la pared del recto.
- uT3 Lesión que penetra todo el espesor de la pared rectal y compromete la grasa perirectal.
- uT4 Lesión localmente invasiva de otros órganos.

Por razones anatómicas es de utilidad principalmente en los tumores de los últimos 12 cm del recto. Tendría mayor utilidad en la evaluación de tumores menos avanzados (T1 o T2).

Su rendimiento en el diagnóstico de compromiso linfonodal es del orden del 70%.

7. *Resonancia magnética pelviana, con bujía endorrectal*

Tiene similar sensibilidad y especificidad al ultrasonido endorrectal pero permite apreciar perfectamente bien la fascia endopélvica y el compromiso neoplásico del mesorrecto. Esto hace posible discriminar entre los distintos T3 de acuerdo al grado de compromiso mesorrectal. Además es de utilidad en la etapificación de tumores de cualquier localización a nivel rectal.

8. *Tomografía por emisión de positrones (PET Scan)*

Aún no tiene un rol definido en el estudio preoperatorio de los

pacientes de cáncer de colon y recto. En casos especiales, en los que pudiera tratarse de una Etapa IV por compromiso metastático a distancia en hígado o pulmón puede considerarse su utilización.

Histología

Sobre el 95% de los tumores colorrectales son adenocarcinomas. Pueden presentar distintos grados de diferenciación celular, desde bien diferenciados hasta indiferenciados, con o sin producción de mucina. Un elemento de mal pronóstico es la aparición de diferenciación mucinosa y células en anillo de sello. La ploidía puede objetivarse (sin utilidad clínica aún) mediante la citometría de flujo.

Dentro de los diagnósticos diferenciales hay que mencionar los linfomas no Hodgkin, los carcinoides o tumores neuroendocrinos, los melanomas, los sarcomas, y los G.I.S.T entre otros.

Etapificación

Durante décadas la clasificación que se usó fue la de Dukes modificada por Astler y Coller. En la actualidad se ha impuesto ampliamente en todo el mundo la clasificación T.N.M. Para una adecuada etapificación preoperatoria es necesario el estudio de diseminación con imágenes.

Clasificación TNM

Tumor Primario T

- TX No puede evaluarse el tumor primario.
- T0 No hay indicación de tumor primario.
- Tis Carcinoma *in situ*: intraepitelial o con invasión de lámina propia.
- T1 El tumor invade la submucosa.
- T2 El tumor invade la muscular propia.
- T3 El tumor invade la subserosa o los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados a través de la muscular propia.
- T4 El tumor invade directamente otros órganos o estructuras o perfora el peritoneo visceral o ambos.

Linfonodos regionales N

- NX No pueden evaluarse los linfonodos regionales.
- N0 No hay metástasis en los linfonodos regionales.
- N1 Metástasis en uno a tres linfonodos regionales.
- N2 Metástasis en cuatro o más linfonodos regionales.

Metástasis a distancia M

MX No pueden evaluarse las metástasis a distancia.

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Hay metástasis a distancia.

ESTADIOS AJCC

	T	N	M
Estadio 0	is	0	0
Estadio I	1-2	0	0
Estadio II A	3	0	0
Estadio II B	4	0	0
Estadio III A	1-2	1	0
Estadio III B	3-4	1	0
Estadio III C	Cualquiera	2	0
Estadio IV	Cualquiera	Cualquiera	1

Pronóstico

La sobrevida global del cáncer de colon y recto continúa siendo de 50% a cinco años. El pronóstico está directamente relacionado con el grado de invasión tumoral, tanto en la pared, como en los linfonodos regionales y con la presencia de compromiso metastático a distancia.

La sobrevida en la Etapa 0 es de 100% y va descendiendo por etapa hasta un 4% en la Etapa IV.

Otros elementos de mal pronóstico son niveles elevados de CEA (antígeno carcinoembriónico) en el preoperatorio, la existencia de una perforación tumoral, la cirugía con margen comprometido microscópico (R1) o macroscópico (R2) además de los elementos ya comentados de la histología.

Tratamiento

El tratamiento del CC y recto es la cirugía exclusiva o con terapias de neo o coadyuvancia, dependiendo de la etapa tumoral y la localización.

Existen numerosos protocolos en marcha. Nuestra política en la actualidad es:

Cáncer de colon

Etapa I Cirugía.

Etapa II A Cirugía.

II B Cirugía + quimioterapia (Qt) post operatoria en casos de histología desfavorable.

Etapa III A	Cirugía + Qt post operatoria.
III B	Cirugía + Qt post operatoria.
III C	Cirugía + Quimioterapia post operatoria.
Etapa IV	Cirugía paliativa + ¿Quimioterapia? (Cada caso se discute en comité).

Cáncer de recto

Etapa I	Cirugía exclusiva.
Etapa II A	Radioterapia (Rt) + Qt preop + Cirugía.
II B	Rt + Qt preop + Cirugía.
Etapa III A	Rt + Qt preop + Cirugía + Quimioterapia post op.
III B	Rt + Qt preop + Cirugía + Quimioterapia post op.
III C	Rt + Qt preop + Cirugía + Quimioterapia post op.
Etapa IV	Cirugía paliativa + Rt y/o Qt post op (Cada caso se discute en comité).

Cirugía oncológica

1. *Resección con márgenes adecuados*

Colon: La regla es de los 5 cm de tejido sano. Sin embargo, y existiendo intestino suficiente se recomienda extirpar 10 cm a proximal y a distal, lo que permite incluir los pedículos vascular y linfáticos correspondientes.

Recto: 2 cm de tejido sano a distal (en tumores de buen grado de diferenciación histológica este margen distal puede disminuir a 1,5 cm). Es muy importante el margen profundo o perimetral.

La cirugía actual del cáncer de recto debe incluir la resección total del mesorrecto (TME) tal como lo ha demostrado Heald, en los tumores que comprometen el tercio medio y el tercio distal. En los tumores de los dos tercios distales y que sean T3 o T4 se hace neoadyuvancia con Rt + Qt por cinco semanas seguido de descanso de 6 a 8 semanas antes de la cirugía. En los cánceres del tercio superior la cirugía debe cumplir los postulados de la cirugía del CC.

- 2. *Resección de las vías linfáticas regionales*** incluyendo los linfonodos apicales.
- 3. *Resección en block de otros órganos***, comprometidos por invasión directa.
- 4. *La reconstitución inmediata del tránsito*** no es un principio de la resección oncológica, sin embargo, debe hacerse cada vez que las condiciones lo permitan.

5. **Resección local en cáncer de recto.** Tumores bajos (Tercio medio y distal), no ulcerados, bien diferenciados, móviles al tacto, de hasta 3 cms de diámetro y de los cuadrantes posteriores, que no comprometan más del 40% del perímetro. En la actualidad se agrega el estudio endosonográfico uT0 y uT1 sin imágenes sospechosas de invasión maligna linfonodal.
6. **Preservación de la vía natural de defecación.** En el cáncer de recto bajo, la depuración de la técnica quirúrgica, el uso de aparatos de sutura mecánica, la disminución del margen distal sano y la neoadyuvancia han permitido preservar cada vez más la vía natural de defecación. En nuestra experiencia en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (años 2004-2006) sólo se hizo la operación de Miles, es decir, la resección combinada por vía abdominal y perineal del ano con su aparato esfinteriano y del recto acompañado de una colostomía sigmoídea definitiva en 18% de los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa por cáncer del recto. Esto contrasta con las cifras de 66% de operaciones de Miles que se hacían en la década de 1980.
Los casos en que hoy se mantiene el ano corresponden a Resecciones anteriores bajas (RAB), Resecciones anteriores ultrabajas (RAUB) y a Resecciones anteriores ultrabajas con disección interesfinteriana (RAUBIE). Estas operaciones incluyen una derivación temporal del tránsito intestinal mediante una ileostomía en asa (Turnbull), la que se cierra una vez que la cicatrización se ha completado, en promedio a los 2 meses post operatorio previo un control con radiografía con medio de contraste.
7. **Manejo de las metástasis hepáticas.** En casos seleccionados, se resecan simultáneamente las metástasis hepáticas. Los criterios habitualmente aceptados son ausencia de compromiso neoplásico a otro nivel, resección del tumor primario completa (R0), hasta 4 metástasis (actualmente se están resecano con número mayor), margen adecuado en tejido hepático sano (1 cm), hígado remanente sano. Cumpliendo estos criterios se publican sobrevividas entre 25 y 33% a 5 años.

Cirugía laparoscópica del cáncer de colon

Esta vía de abordaje ha ido lentamente posicionándose como una alternativa en la patología de colon. Especialmente en el CC hubo reparos con respecto al impacto que podría tener en los resultados a largo plazo.

Un meta-análisis (Abraham, 2004) confirma que en el corto plazo la cirugía laparoscópica del colon ofrece ventajas con respecto a días de hospitalización, íleo post operatorio y dolor, siendo más lenta en su ejecución y con una curva de aprendizaje larga que requiere de varias decenas de enfermos operados antes de superarla.

Se ha concluido que no existen razones para no recomendarla siempre que se haga siguiendo criterios preestablecidos y con cirujanos entrenados en la técnica.

En cuanto al abordaje laparoscópico del cáncer del recto, existen grupos quirúrgicos que lo están desarrollando, sobre todo en los tumores del tercio superior y los del tercio distal, dejando a los del tercio medio para cirugía abierta.

Seguimiento

Distintos esquemas de seguimiento, clasificados en livianos o pesados, dependiendo de la frecuencia de los controles y de la cantidad de exámenes y procedimientos solicitados. El objetivo del seguimiento es detectar los casos de recurrencia antes del momento en que espontáneamente hubieran sido diagnosticados. Los casos tratados en Etapa II y III son los que supuestamente pueden beneficiarse del seguimiento:

1. El seguimiento debe hacerse por un período de cinco años desde la fecha del diagnóstico/tratamiento.
2. En los casos en que no hubo estudio completo preoperatorio del colon, se debe hacer una colonoscopia a los 3 meses.
3. Sólo se ha demostrado como estudio postoperatorio con significación estadística la determinación seriada de CEA, en combinación con la anamnesis y el examen físico.
4. La frecuencia de los controles más adecuada parece ser cada 3 meses los primeros dos años y cada seis meses los tres años restantes.
5. La TAC de pelvis es útil para diagnosticar las recurrencias a ese nivel.
6. La TAC de abdomen para diagnosticar metástasis hepáticas es cara, pero es una herramienta para la toma de decisiones.

Referencias

- 1.- Medina E, Kaempffer A. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. Rev Méd Chile 2001; 129: 1195-202.

- 2.- Ahnen D, Feigl P, Quan G, et al. Ki-ras mutation and p53 overexpression predict the clinical behavior of colorectal cancer A Southwest Oncology Group study. *Cancer Res* 1998; 58: 1149-58.
- 3.- Winawer S, Fletcher R, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
- 4.- Osborn N, Ahlquist D. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; 128: 192-206.
- 5.- Hildebrandt U, Klein T, Feifel G, et al. Endosonography of pararectal lymph node: in vitro and in vivo evaluation. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 863-8.
- 6.- Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer : the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007; 17: 379-89.
- 7.- Colon and Rectum. En American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6ª ed. New York, Springer-Verlag. 2002, págs 113-24.
- 8.- Heald R, Ryall R. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; i: 1479-82.
- 9.- Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
- 10.- Tjandra J, Kilkeny J, Buie W, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (Revised). *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 411-23.

CIRUGÍA DE LA OBESIDAD

DR. FERNANDO MALUENDA GATICA

La obesidad es actualmente un problema de salud pública a nivel mundial. En Chile, según datos del Ministerio de Salud, su prevalencia en adultos, basado en el índice de masa corporal (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$ es de 27,3% en mujeres y 19,2% en hombres. La obesidad mórbida, definida como IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$, afecta a 2,3% de las mujeres y 0,2% de los hombres en nuestro país. En Estados Unidos, 60,5% de la población adulta es obesa y 3% son portadores de obesidad mórbida. Esta enfermedad aumenta considerablemente el riesgo de mortalidad y se asocia frecuentemente a diabetes mellitus tipo II, síndrome de apnea-hipoventilación del sueño, dislipidemia, reflujo gastroesofágico, esteatosis hepática, enfermedades cardiovasculares y varios tipos de cáncer.

El tratamiento quirúrgico ha demostrado ser más efectivo, en el corto y en el largo plazo, que el tratamiento médico (dieta, actividad física, cambios conductuales y farmacoterapia en distintas combinaciones), para los pacientes portadores de obesidad mórbida y de obesidad severa asociada a comorbilidades. Estudios recientes han demostrado que el tratamiento quirúrgico no sólo es más efectivo, sino que también logra considerable reducción en la mortalidad (en un seguimiento promedio de 7 años) de cualquier causa y por etiología específica, como son la enfermedad coronaria, diabetes y cáncer.

Indicaciones

Los criterios internacionales para recomendar el tratamiento quirúrgico a un paciente son: a. Obesidad mórbida (IMC ≥ 40); b. Obesidad severa (IMC: ≥ 35) asociada a comorbilidades, tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, apnea del sueño u otras que se consideren asociadas a la obesidad (significa que al corregirla mejorarán).

Evaluación preoperatoria

La evaluación del paciente obeso debe ser necesariamente multidisciplinaria, con el fin de optimizar la selección de los candidatos a cirugía y minimizar las posibilidades de fracaso de tratamiento o la aparición de complicaciones. El paciente debe comprender los proce-

dimientos, conocer los riesgos perioperatorios y estar dispuesto a suscribir una dieta. La evaluación rutinaria involucra a las especialidades de cirugía, nutrición, psiquiatría y psicología como mínimos. Se agregan otras evaluaciones dependiendo de la condición del paciente y sus comorbilidades.

En Chile, el tratamiento quirúrgico de la obesidad se inició en 1986 con el primer reporte de pacientes operados, pero es en el año 2004 que el Ministerio de Salud creó un grupo de trabajo, para que elaborara una propuesta que resumiera los fundamentos para el manejo quirúrgico de esta enfermedad. Clásicamente las técnicas se clasificaban como restrictivas si actuaban sólo limitando el volumen de ingesta (banda gástrica) o como malabsortivas (bypass), si actuaban disminuyendo la superficie de absorción. Hoy esta clasificación no tiene mucha utilidad, dado que la mayoría de los procedimientos actuales actúan de ambas formas en distintas proporciones.

Técnicas quirúrgicas

Banda gástrica ajustable: Corresponde a la instalación de un anillo neumático de silicona, alrededor de la porción más alta del estómago, de tal forma de crear una constricción que limite la velocidad de entrada del alimento al estómago. La banda está conectada, a través de un catéter, a un reservorio subcutáneo que permite su ajuste. Es removible, la instalación vía laparoscópica es relativamente segura, sin embargo, tiene una tasa de complicaciones derivadas de la prótesis, que sube progresivamente a medida que aumenta el tiempo de uso. Permite eliminar hasta un 61% del exceso de peso.

Bypass gástrico: Por laparotomía o laparoscópico. Consiste en reducir el tamaño gástrico (a aproximadamente 30 ml), el que es anastomosado a un asa en Y de Roux de 150 cm, lo que produce una disminución en la superficie de absorción útil del intestino delgado. El alimento no transita por el duodeno y los primeros centímetros del yeyuno, lo que al parecer deriva en una serie de efectos benéficos sobre el metabolismo de la glucosa. En promedio elimina un 68% del exceso de peso y es, hasta ahora, el *gold standard* del tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida.

Gastrectomía vertical laparoscópica (gastrectomía en manga): Es la resección longitudinal de aproximadamente el 85% del estómago hacia la curvatura mayor, dejando el estómago convertido en un tubo,

a expensas de la curvatura menor. Esta técnica tiene un beneficio adicional a la restricción de la ingesta, que es la disminución en la producción de grehлина, hormona estimulante del apetito, secretada en la pared gástrica, especialmente en el fondo, de tal forma que su extirpación se traduce clínicamente en reducción del apetito, lo que potencia el efecto sobre la baja de peso. En reportes recientes permitiría eliminar hasta en 95% del exceso de peso en un año.

Cirugía metabólica: Es una extensión de las técnicas malabsortivas de la cirugía de la obesidad, aplicada a pacientes diabéticos, pero portadores de peso normal o discreto sobrepeso. Deriva de la observación de pacientes diabéticos, que después de ser sometidos a un bypass gástrico logran una rápida y duradera remisión de su enfermedad. Se observa este efecto especialmente después de un bypass gástrico y de una derivación biliopancreática, logrando curación o mejoría en un alto porcentaje de los casos. Los mecanismos a través de los cuales actúan estas modificaciones anatómicas y funcionales, son aún de conocimiento limitado. Es esta extensión de la cirugía de la obesidad la que concita el mayor interés en este momento, pues ofrece la oportunidad de tratar una enfermedad epidémica en el mundo.

Resultados

La efectividad de las diferentes técnicas se mide por el porcentaje de pérdida del exceso de peso después de 12 meses de seguimiento. Sin embargo, también se mide su efecto sobre la mejoría en las comorbilidades. Un metanálisis sobre más de 22.000 casos operados, reporta una resolución completa de la diabetes en 77% de los pacientes y una mejoría en 86%. La hipertensión arterial se resolvió en 62% y mejoró en 78%. La dislipidemia mejoró en 70% de los pacientes y la apnea e hipoventilación del sueño desapareció en 86% de los casos después de ser operados.

Complicaciones

A pesar de los múltiples beneficios de la cirugía de la obesidad, existen complicaciones precoces y alejadas. Entre las precoces tenemos la morbilidad postoperatoria, que en Chile es de 2,3 a 20% y la mortalidad de 0,3%. Este tipo de cirugía también conlleva el riesgo de reintervención precoz, que oscila entre 1,6 y 11,6%. Las complicacio-

nes de esta cirugía son comunes a la cirugía gastrointestinal de gran envergadura, como hemorragia digestiva de las líneas de sutura, filtraciones de las mismas, hemoperitoneo, obstrucción intestinal, absceso intraabdominal, seroma de la herida operatoria y estenosis de la anastomosis. Entre las complicaciones alejadas están las derivadas de carencias nutricionales, por la disminución drástica de la ingesta, por malabsorción o por inadecuada suplementación de sales, vitaminas y minerales, siendo especialmente críticas la absorción de hierro, vitamina B₁₂, calcio y vitamina D.

Referencias

- 1.- Ministerio de Salud de Chile. Primera Encuesta Nacional de Salud 2003. Gobierno de Chile. En www.minsal.cl (conexión 20-5-08)
- 2.- Blanck H, Dietz W, Galuska D, et al. State-specific prevalence of obesity among adults-United States. *JAMA* 2006; 296: 1959-60.
- 3.- NIH Conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* 1991; 115: 956-61.
- 4.- Schauer P, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; 238: 467-85.
- 5.- Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-93.
- 6.- Adams T, Gress R, Smith S, et al. Long term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753-61.
- 7.- Csendes A, Maluenda F. Morbimortalidad de la cirugía bariátrica. Experiencia chilena en 10 instituciones de salud. *Rev Chil Cir* 2006; 58: 208-12.
- 8.- de Maria E. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med* 2007; 356: 2176-83.
- 9.- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37.
- 10.- Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S290-6.

COLESTASIS

DR. MARCO ARRESE JIMÉNEZ

Definición

El término colestasis hace referencia a un conjunto de condiciones en las cuales existe un impedimento al normal flujo de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno. Como consecuencia de aquello, la colestasis, cualquiera sea su causa, se asocia a un aumento de las concentraciones séricas de compuestos que son normalmente excretados en la bilis, tales como los ácidos biliares, la bilirrubina y las enzimas canaliculares del hepatocito fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT). Además, la retención de compuestos potencialmente tóxicos dentro del hepatocito puede determinar la ocurrencia de necrosis de estas células lo que a su vez resulta en elevación de la concentración sérica de las aminotransferasas. Cuando la colestasis es prolongada puede desencadenar los procesos de fibrosis hepática que pueden conducir finalmente al establecimiento de una cirrosis hepática.

Etiología

Las etiologías del síndrome colestásico se resumen en la Tabla 1. Desde un punto de vista práctico las causas de este síndrome pueden ser divididas en intra y extrahepática. Esta división se basa en la presencia o ausencia de un impedimento mecánico al normal flujo de bilis demostrable mediante métodos de imágenes convencionales. Dada la elevada frecuencia de patología biliar litiásica en nuestro país, una obstrucción de la vía biliar asociada a la presencia de cálculos en el conducto biliar común constituye una causa frecuente que debe ser siempre considerada entre las posibilidades diagnósticas. Ello tiene particular importancia si se tiene en cuenta que la coledocolitiasis puede en ocasiones ser oligosintomática. Otras etiologías relevantes de colestasis extrahepática son las lesiones neoplásicas de páncreas y vía biliar incluyendo las neoplasias de la ampolla de Vater. Por otra parte, entre las causas de colestasis intrahepática siempre se debe tener en cuenta los diagnósticos de cirrosis biliar primaria (CBP) y colestasis asociada a drogas, por constituir las causas más frecuentes en la mayoría de las series. Otros síndromes colestásicos menos frecuentes se observan en contextos clínicos específicos (embarazo, tras-

Tabla 1. Causas de colestasis

<p>I. Colestasis intrahepáticas</p> <p>Ia. Colestasis crónica del adulto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis biliar primaria • Colangitis esclerosante <p>Ib. Colestasis crónica en la edad pediátrica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atresia de la vía biliar • Déficit de alfa-1 antitripsina • Displasia arteriohepática • Enfermedad de Caroli • Enfermedad de Byler <p>Ic. Colestasis de curso agudo/subagudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colestasis por drogas • Colestasis benigna recurrente <p>Id. Colestasis de curso agudo/subagudo observadas en contextos clínicos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colestasis en el curso de Hepatitis viral (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE) • Asociadas a infecciones bacterianas • Colestasis del embarazo (Colestasis gravídica) • Colestasis idiopáticas recurrentes benignas • Colestasis durante la hepatitis alcohólica 	<p>II. Colestasis extrahepáticas</p> <p>Ila. Patología biliar litiasica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coledocolitiasis • Síndrome de Mirizzi <p>Ilb. Patología biliar benigna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis de la vía biliar (quirúrgica, traumática, isquémica) <p>Ilc. Patología biliar neoplásica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de páncreas • Colangiocarcinoma • Carcinoma ampular • Cáncer vesicular infiltrante <p>Ild. Patología biliar inflamatoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colangitis esclerosante primaria
---	--

plante hepático, trasplante de médula ósea, hepatitis alcohólica o viral) que la mayoría de las veces no representan problemas diagnósticos.

Enfrentamiento clínico

El síndrome colestásico puede tener una presentación clínica variable. Este espectro incluye desde la presencia de alteraciones asintomáticas de laboratorio hasta cuadros clínicos floridos con ictericia y dolor abdominal. En particular, desde el punto de vista anamnésico se debe investigar la presencia de dolor abdominal, baja de peso, coluria intermitente, fiebre y prurito. Interrogar acerca de la ingesta de drogas potencialmente hepatotóxicas es también altamente relevante.

Dado el rápido desarrollo de la industria farmacéutica, la introducción de nuevos compuestos es un hecho común que hace imposible que el médico esté al tanto de todas y cada una de las potenciales reacciones adversas de los distintos fármacos. Afortunadamente, hoy se puede tomar ventaja de los recursos electrónicos disponibles en Internet, que permiten obtener información en forma rápida y actualizada. Debe también tenerse presente el creciente empleo de parte de la población general de suplementos dietéticos y herbales que pueden determinar toxicidad e interrogar al paciente en forma dirigida al respecto. Finalmente, una vez estudiada la historia clínica personal, el escrutinio de la historia familiar es muy relevante. En la última década se ha hecho aparente la existencia de defectos genéticos específicos asociados a un espectro de enfermedades colestásicas, incluyendo colestasis recurrente benignas, la ocurrencia de colestasis durante el embarazo o litiasis intrahepáticas con clara agregación familiar.

Los signos físicos de colestasis son más evidentes cuando la colestasis es de un curso prolongado. Lo más destacable en este sentido es la presencia de signos de rasquido, ictericia y un aumento de pigmentación de la piel. La presencia de xantelasmas es una característica común de la CBP, aunque es menos frecuente de observar en la actualidad debido a que muchas pacientes son sometidas a un trasplante hepático en el curso de su enfermedad.

El contexto clínico es de utilidad para la priorización de las posibilidades diagnósticas. En este sentido y como se mencionó anteriormente, es de importancia tener en cuenta si el síndrome colestásico se presenta en el curso de un embarazo, durante una infección sistémica o en el curso de una hepatitis viral. Los exámenes de laboratorio son de utilidad en la caracterización del síndrome colestásico. El patrón observado es típicamente una elevación significativa de las enzimas canaliculares FA y GGT. Esta última, se eleva la mayoría de las veces en forma paralela a la FA confirmado su origen hepático. El empleo de isoformas de FA ha caído en desuso con la disponibilidad de la determinación de GGT. La elevación de la bilirrubina sérica, de predominio directo, es variable y puede estar ausente. La elevación de aminotransferasas es usualmente poco significativa aunque puede tener elevaciones considerables en colestasis aguda (enclavamiento de un cálculo en el colédoco) que típicamente son transitorias disminuyendo marcadamente dentro de 24 ó 48 h. La elevación marcada de FA (> 8 veces el valor normal) sugiere la presencia de infiltración hepática difusa (asociada a amiloidosis o linfoma) o a lesiones ocupantes de

espacio en el parénquima. Además de los elementos clínicos que pueden sugerir una u otra etiología, es esencial determinar si existe o no dilatación de la vía biliar. El empleo de la ecotomografía abdominal es de gran utilidad, porque posee alta sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de fenómenos obstructivos. Sin embargo, dada su dependencia del operador y otras limitaciones técnicas, se debe tener en cuenta que su rendimiento no es perfecto y que puede ser necesario investigar la vía biliar a través de un método más directo. En este sentido, la colangiografía por resonancia nuclear magnética (CRVB) ha contribuido en forma importante al estudio adecuado y no invasivo de la morfología del árbol biliar. Aunque este examen no está disponible en todos los centros, su uso se recomienda en situaciones en que la posibilidad de una obstrucción mecánica es baja y no se anticipa la necesidad de efectuar procedimientos terapéuticos sobre la vía biliar. La Figura 1 entrega un algoritmo sugerido para enfrentar el síndrome colestásico. Cuando se sospecha un origen intrahepático y según el contexto clínico, la utilización de marcadores de autoinmunidad específicos puede orientar el diagnóstico etiológico. En particular, la pre-



Figura 1. Algoritmo sugerido para enfrentar el síndrome colestásico. La biopsia hepática podría omitirse en casos seleccionados de CBP aunque es de utilidad en la confirmación del diagnóstico y en la etapificación de la enfermedad. AAM: Anticuerpos anti-mitocondriales, RNM: Resonancia nuclear magnética.

sencia de anticuerpos antimitocondriales sugiere la presencia de CBP. Las colestasis observadas en el contexto de enfermedades tales como la hepatitis viral aguda por virus A o B, infecciones sistémicas (pielonefritis aguda, neumonías u otras), enfermedad de injerto *versus* huésped en el paciente con trasplante de médula ósea, etc, rara vez representan un problema diagnóstico y pocas veces tiene tratamiento específico. Del mismo modo, la colestasis durante el embarazo es en general de fácil diagnóstico. En casos en que el origen de la colestasis no es claro o se sospecha una enfermedad hepática subyacente, la realización de una biopsia hepática se plantea una vez descartada la obstrucción de la vía biliar. La biopsia es también de utilidad para cuantificar el daño hepático en enfermedades como la CBP.

Tratamiento de la colestasis

El manejo de la colestasis depende de la etiología subyacente. Sin embargo, con excepción de algunas enfermedades específicas (ver más abajo), con frecuencia el tratamiento es sintomático y dirigido a manejar las complicaciones del síndrome.

Prurito: El síntoma más frecuente de colestasis, que puede determinar una marcada perturbación de la calidad de vida del paciente. Se asocia a trastornos del sueño y depresión y se han descrito casos de suicidio por esta causa. El manejo incluye el empleo de resinas de intercambio aniónico como la colestiramina y el coleveselam (no disponible en nuestro país). Estas resinas son eficaces, pero dan síntomas digestivos (distensión, constipación) que pueden ser mal tolerados por algunos pacientes. Es necesario tener en cuenta que su empleo debe indicarse adecuadamente (antes y después del desayuno y 4 h antes o después de cualquier otra medicación oral). En la segunda línea de agentes para manejo del prurito se encuentran los antihistamínicos y la rifampicina (en dosis de 150 mg dos veces al día). El empleo de antagonistas opiáceos y de sertralina ha sido también recomendado. En casos desesperados de prurito intratable se ha sugerido el empleo de una forma de diálisis hepática asociada a albúmina.

Fatiga: Síntoma frecuente (80%) y de difícil manejo. Su etiología se desconoce, pero ha sido asociado a un aumento de tono serotoninérgico en modelos experimentales. Se asocia a somnolencia diurna y a alteraciones de la calidad de vida. No existe un manejo estándar de esta complicación aunque se han publicado resultados promisorios con modafilino, un activador del sistema nervioso central.

Ateroescclerosis: La hiperlipidemia es una complicación frecuente de la colestasis. Pueden observarse niveles muy elevados de colesterol sérico, sin embargo, no es claro que se asocien a mayores complicaciones cardiovasculares. El uso de estatinas en la colestasia parece seguro y se sugiere en hipercolesterolemias marcadas.

Enfermedad óseo-metabólica: La colestasis puede asociarse a osteomalacia u osteoporosis particularmente cuando su curso clínico es muy prolongado como ocurre con CBP. Se asocia con una insuficiente absorción de calcio y vitamina D. Por lo tanto, se debe tener presente y evaluar con densitometría ósea. La administración de suplementos de calcio es beneficiosa en pacientes con colestasis prolongada (Ej. tres o más meses de duración) como también el empleo de bifosfonatos en presencia de osteoporosis documentada.

Enfermedades específicas

Cirrosis biliar primaria

Conceptos generales: La CBP es una enfermedad crónica de etiología desconocida que se caracteriza por la ocurrencia de inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos. Ello determina la presencia de alteraciones de laboratorio compatibles con colestasis. Luego de años de evolución, la CBP puede evolucionar a una cirrosis hepática establecida y presentar las manifestaciones propias de la misma. Las manifestaciones clínicas cardinales son el prurito, la ictericia y la presencia de xantomas y xantelasmas. La CBP suele afectar a mujeres (relación mujeres: hombres 9: 1) entre los 40 y 60 años. No hay evidencias epidemiológicas sólidas que permitan afirmar que la enfermedad sea hereditaria ni que afecte a determinados grupos étnicos o sociales. Histológicamente se distinguen cuatro estadios que incluyen desde la llamada lesión biliar florida hasta la fase final de cirrosis. Su patogenia es desconocida. Sin embargo, la frecuente asociación con enfermedades autoinmunes, la presencia de autoanticuerpos y de numerosas alteraciones de la inmunorregulación, sugieren es de naturaleza autoinmune.

Presentación clínica: La presentación es variable. La pesquisa de alteraciones de laboratorio asintomáticas (usualmente un aumento significativo de la FA en el plasma) en mujeres es una de las presentaciones más comunes. En otras ocasiones la enfermedad comienza de forma insidiosa como otras enfermedades hepáticas crónicas. La forma de presentación clínica más frecuente corresponde a la aparición

de prurito como síntoma, seguido meses o años más tarde por ictericia. La evolución clínica puede ser estable durante mucho tiempo hasta que se manifiesta un cuadro clínico completo de colestasis crónica. Además del aumento de FA en el suero, la GGT está significativamente elevada. La bilirrubinemia suele ser normal al inicio de la enfermedad, pero puede elevarse hasta niveles muy significativos con la progresión de la misma. También puede observarse un aumento, a veces considerable de los niveles de colesterol en el plasma. Las transaminasas están por lo general sólo ligeramente elevadas. La albúmina sérica y la tasa de protrombina suelen ser normales en las fases iniciales, y sólo se deterioran con la progresión de la enfermedad. Puede observarse también una hipergammaglobulinemia debida a un aumento de la fracción IgM. La IgG también suele estar elevada, pero los niveles de IgA suelen ser normales. En más del 90% de los pacientes con CBP se detectan *anticuerpos antimitocondriales (AMA)*, marcadores específicos de la enfermedad. Los AMA son anticuerpos órgano dirigidos a un complejo multienzimático localizado en la mitocondria. Los pacientes con CBP que poseen todas las características de la enfermedad y son AMA (-) tienen usualmente idéntica evolución que aquellos AMA (+). Otro subgrupo de pacientes posee algunas características propias de la hepatitis autoinmune lo que se denomina síndrome de sobreposición. La realización de una biopsia hepática no es estrictamente necesaria para establecer el diagnóstico. Sin embargo, su uso aporta información pronóstica relevante.

Tratamiento: El tratamiento de la CBP es de resorte del médico especialista. 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 medida dietética específica. El prurito puede ser un síntoma difícil de manejar y se han utilizado muchos tratamientos con resultados poco consistentes. El uso de colestiramina puede ser de utilidad, con dosis inicial de 4 g/día, para aumentarla según la eficacia hasta 16 g/día. Se recomienda un intervalo de al menos 4 h entre su ingesta y de cualquier otro fármaco que también pueda ser captado por la resina. El empleo de ácido ursodesoxicólico (AUDC) puede prevenir la progresión de la enfermedad. A pesar de que no está firmemente establecido que influya sobre la supervivencia, los claros beneficios sobre la clínica, la bioquímica, y especialmente la prevención de la progresión histológica son razones

suficientes para la utilización del AUDC como terapéutica estándar en la CBP. Se recomienda en dosis de 13-15mg/kg/día. En etapas avanzadas de la enfermedad se debe considerar el trasplante hepático como terapia definitiva. Los criterios más usados para definir el momento más adecuado para el trasplante son la hiperbilirrubinemia y la presencia de complicaciones asociadas a la hipertensión portal. Los pacientes con niveles de bilirrubina superiores a 6 mg/dl deben considerarse candidatos a trasplante al igual que aquellos con ascitis refractaria, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o carcinoma hepatocelular.

Colangitis esclerosante primaria (CEP)

Definición: La CEP es una enfermedad hepática colestática 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.

Etiopatogenia: La CEP es una enfermedad de patogenia desconocida en la que la injuria de los ductos biliares es de tipo inmunológica. Dada la frecuente asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, se ha postulado que el daño del árbol biliar obedece a la existencia de antígenos comunes en el intestino y la vía biliar, o a la ocurrencia de bacteremias frecuentes en la crisis de colitis.

Diagnóstico: Es más frecuente en hombres, con una baja frecuencia en la población general en la mayoría de los países (2 casos/1.000.000 de habitantes). El 40-80% de los pacientes con CEP presentan una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa en la mayoría de las ocasiones). Por otra parte, se estima que 2-4% de los pacientes con colitis ulcerosa tienen una CEP. Su presentación clínica es variable observándose con frecuencia colestasis de laboratorio significativa que inicialmente puede ser asintomática y evolucionará a una colestasis progresiva con astenia, prurito e ictericia. La enfermedad puede también manifestarse por una colangitis recidivante. Lo más característico de la CEP es la presencia de alteraciones de la vía biliar demostrables por estudios de imágenes. La CRVB es en la actualidad el método de elección para el diagnóstico. Con este examen se pueden demostrar irregularidades (conductos arrosariados y con escasa ramificación) o estenosis de la vía biliar. En caso de no disponerse de CRVB se puede emplear la colangiografía endoscópica (CPRE). Este examen debe usarse con cautela ya que puede desencadenar una

colangitis. La CPRE tiene hoy un papel más terapéutico en el manejo de la CEP. El estudio histológico está indicado para establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos aunque la histología no es siempre característica.

Tratamiento: El tratamiento de la CEP es de resorte del médico especialista. Se basa en el empleo de dosis elevadas de AUDC y de un manejo endoscópico de las estenosis dominantes de la vía biliar. El empleo de antibióticos puede ser de utilidad para prevenir la colangitis recurrente. Dependiendo del grado de suficiencia hepática debe considerarse el trasplante hepático en pacientes seleccionados. Los pacientes con CEP deben ser seguidos regularmente ante la posibilidad de desarrollar colangiocarcinomas.

Referencias

- 1.- Arrese M, Accatino L. Secreción biliar y colestasia. En Valenzuela J, Rodés J, eds. Gastroenterología y Hepatología. Mediterráneo Santiago, Chile 1997; págs 629-34.
- 2.- Heathcote E. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 776-82.
- 3.- Jansen PL. The pathophysiology of cholestasis with special reference to primary biliary cirrhosis. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14: 571-83.
- 4.- Nervi F, Miquel J, Alvarez M, et al. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. J Hepatol 2006; 45: 299-305.
- 5.- Gordon S. Jaundice and cholestasis. Some common and uncommon causes. Postgrad Med 1991; 90: 65-71.
- 6.- Food and Drug Administration's (FDA). Drug-Induced Liver Toxicity In: <http://www.fda.gov/cder/livertox/> 2007 (conexión 28-5-08).
- 7.- Seeff L. Herbal hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2007; 11: 577-96.
- 8.- Bull L. Hereditary forms of intrahepatic cholestasis. Curr Opin Genet Dev 2002; 12: 336-42.
- 9.- Kaplan M, Gershwin M. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 2005; 353: 1261-73.
- 10.- Heathcote E. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology 2000; 31: 1005-13.

VIRUS DE LA HEPATITIS

DR. HUMBERTO IBARRA VARGAS

Los 5 principales agentes virales causantes de hepatitis en el hombre se designan con las letras A, B, C, D y E respectivamente. El rol del virus G no está definido. Es una enfermedad presente en todo el mundo, cuyo impacto epidemiológico está relacionado con factores ambientales, socio-culturales y económicos.

Esta infección puede presentarse sólo con alteraciones bioquímicas o inmunológicas (asintomática). Lo más común es su evolución a la mejoría, pero también puede presentarse como insuficiencia hepática fulminante. En otros casos puede evolucionar a la cronicidad y en algunas circunstancias al hepatocarcinoma, como podría suceder con los virus B y C.

Virus de la hepatitis A

Corresponde a un virus RNA, de 27 nm y 7,5 kb, de la familia picornavirus, género hepatovirus. Se conocen 7 genotipos de los cuales 4 son humanos y 3 de simios. Es de simetría eicosaédrica, su cápside está conformada por proteínas estructurales (VP1, VP2, VP3, VP4) y proteínas no estructurales que se están utilizando para diagnóstico molecular (anti-C3), con algunas limitaciones de sensibilidad. Sin embargo, el diagnóstico de la infección aguda más ampliamente utilizado es el test serológico Anti-VHA IgM.

La secuencia de eventos en la infección por VHA, se inicia con la captación del virus en el receptor del hepatocito, posterior al cual se separa la cápside del RNA, replicándose repetidas veces en el citoplasma, para luego ensamblarse, almacenarse y excretarse al canalículo biliar y a las heces (Figura 1).

En la medida que se han mejorado las condiciones socio-sanitarias en muchas regiones del mundo, las hepatitis de transmisión fecal-oral tienden a disminuir en prevalencia e incidencia lo cual ha llevado a plantear estrategias de erradicación universal para la hepatitis A.

Virus de la hepatitis B

Es de estructura compleja. Consiste en un genoma DNA circular de 42 nm, familia hepadnavirus. Conformado por cubierta externa: Antígeno de superficie (Ag HBs); nucleocápside central: Antígeno

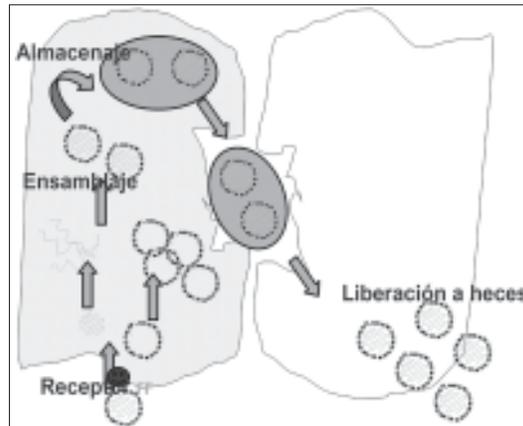


Figura 1. Ciclo de replicación VHA.

del core (Ag HBc) y un marcador de replicación e infectividad: Antígeno e (Ag HBe). Cada uno de estos antígenos genera sus respectivos anticuerpos (Tabla 1 y Gráfico 1).

Tabla 1. Marcadores virales para hepatitis y su interpretación

Marcador positivo	Interpretación
Anti-VHA IgM (anticuerpo del virus A)	Infección aguda por virus A
Anti-VHA IgG (anticuerpo del virus A)	Infección anterior-inmunidad al virus A (Se utiliza para estudios epidemiológicos)
Anti-HBc IgM (anticuerpo del core del virus B)	Infección aguda por virus B
Anti-HBc IgG (anticuerpo del core del virus B)	Infección anterior por virus B
Ag HBs (antígeno de superficie del virus B)	Portador "asintomático" del virus B o infección por virus B
Anti-HBs (anticuerpo del antígeno de superficie)	Infección anterior-inmunidad al virus B
Ag HBe (antígeno e del virus B)	Infección por virus B en replicación
Anti-HBe (anticuerpo del antígeno e)	Resolución de replicación activa del virus B
Anti-VHC (anticuerpo del virus C)	Infección por virus C. Debe efectuarse PCR
Anti-VHE IgM (anticuerpo del virus E)	Infección aguda por virus E
Anti-VHE IgG (anticuerpo del virus E)	Infección anterior por virus E

La negatividad de todos los marcadores virales en un cuadro clínico y de laboratorio compatible con hepatitis aguda, sugiere diagnóstico de hepatitis aguda no A-E

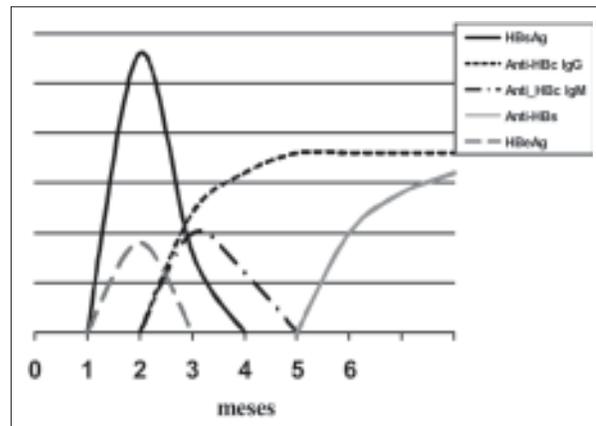


Gráfico 1.
Cinética de marcadores virales de hepatitis B.

La infección por este virus es universal y se estima en más de 2.000 millones de infectados y en más de 350 millones los portadores del antígeno de superficie. En relación con América Latina, Chile tiene la prevalencia más baja.

Virus de la hepatitis C

Es un flavivirus RNA de 50 nm, con un genoma de 9.379 nucleótidos, con alta variabilidad genética. Tiene un marco de lectura abierto (ORF), proteínas estructurales de 5': C (Core), E1, E2-NS1 (regiones hiper-variables) y proteínas no estructurales de 3': NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. La proteína Core es el constituyente principal de la nucleocápside. E1 y E2 son de la envoltura viral. Se han detectado múltiples variantes en cadenas virales (quasiespecies), como resultado de mutaciones. Estas características han dificultado el desarrollo de vacunas contra el virus C.

Se conocen 6 genotipos cada uno de los cuales presenta subtipos a y b, con distintos pares de base. Uno de los genotipos más frecuentes es el 1b que es el menos respondedor a la terapia.

Virus de la hepatitis D

Es un virus RNA defectuoso, que requiere la presencia del Ag HBs para su replicación. No hay casos descritos en nuestro país.

Virus de la hepatitis E

Partícula esférica RNA, de 27 a 34 nm, con un genoma de 7,5 kb. Por análisis filogenético fue excluido de la familia *Caliciviridae*. Sus aislados virales se agrupan geográficamente en 4 genotipos: I (Myanmar, países de Asia, Africa); II (México, Nigeria); III (USA, Japón, Italia, Grecia, España, Argentina, Austria); IV (China, Taiwán). La prevalencia de esta infección en Chile es intermedia, pero la incidencia es difícil de determinar.

Se conoce también el virus hepatitis E porcino (swine HEV) que reacciona en forma cruzada con anti-VHE humano. Es considerado un agente zoonótico y es de alta prevalencia en predios porcinos de uso comercial. En 2004 se identificó otro virus de hepatitis E en aves (avian HEV) cuyo significado está en investigación.

Vías de transmisión

La ausencia de fronteras en un mundo globalizado, ha facilitado el desplazamiento de la infección por virus de hepatitis entre diferentes países y continentes.

Virus A y E: la principal forma de transmisión es fecal oral, siendo su vehículo principal el agua y alimentos contaminados (berries, verduras, moluscos, etc). Son responsables de brotes epidémicos de distinta magnitud.

Virus B y C: principalmente parenteral, es decir sangre y derivados (jeringas, instrumentos punzantes). El virus B, por transmitirse en secreciones biológicas, se considera dentro de las enfermedades de transmisión sexual. Además, puede transmitirse por vía trans-placentaria (perinatal). En Chile, cerca de la mitad de los factores de riesgo para el virus C son por uso de sangre o derivados. Sin embargo, la otra mitad se desconoce.

En nuestro país, por estar en un período de transición epidemiológica, la incidencia de hepatitis por virus A está notablemente en descenso, pero desplazándose a edades superiores. La hepatitis por virus B podría estar sub-notificada y en ascenso. Respecto de la hepatitis C se observa un aumento exponencial a partir de la última década. A su vez, la hepatitis E requiere más investigación epidemiológica.

Profilaxis

Respecto de la hepatitis A, para su prevención existen vacunas

atenuadas, vacunas inactivadas en formalina, y también vacunas virosomales. Para la hepatitis B, vacunas recombinantes que pueden utilizarse solas o en combinación contra la hepatitis A. Recientemente para el virus B, se han desarrollado vacunas recombinantes con triple antígeno. En Chile, el programa de inmunización universal para niños contra la hepatitis B se inició en 2006. Pero en nuestro país aún no existe un programa de inmunización universal contra la hepatitis A.

La forma de administración y dosis se exponen en el capítulo correspondiente.

Referencias

- 1.- Has the time come to control hepatitis A globally? Miami, Florida USA 2007. www.havmeeting.info/index.php?S=prog (Conexión 4-4-2008).
- 2.- Lauer G, Walker B. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
- 3.- Huang F, Haqshenas G, Guenette D, et al. Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1326-32.
- 4.- Soza A, López-Lastra M. Hepatitis C en Chile: Magnitud del problema. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 777-88.
- 5.- Ibarra H. Cambios en la epidemiología de las hepatitis virales en Chile y consideraciones en estrategias de prevención. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 229-39.
- 6.- Zuckerman J, Zuckerman A, Symington I, et al. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines. *Hepatology* 2001; 34: 798-802.

— HEPATITIS AGUDA. MANEJO CLÍNICO —

DR. GUILLERMO SILVA PERALTA

El término hepatitis, se refiere a cualquier proceso inflamatorio del hígado, de causas diversas (Tabla 1). Se entiende por hepatitis virales, aquellas infecciones provocadas por virus hepatotropos, que tienen en común una afinidad selectiva por las células hepáticas (virus A, B, C, Delta, E, G, y otros aún no identificados) (Tabla 2). Esta definición excluye por lo tanto a otros virus que, si bien pueden ocasionar lesión hepática, esto ocurre como parte de otras manifestaciones clínicas (citomegalovirus, Epstein-Barr, *Herpes simplex*, adenovirus, etc).

El curso clínico de la hepatitis aguda, varía desde síntomas leves, que no requieren tratamiento, a la falla hepática fulminante, que requieren trasplante hepático.

Tabla 1. Causas de Hepatitis Aguda

Virus
Hepatitis A
Hepatitis B
Hepatitis C
Hepatitis D
Hepatitis E
<i>Herpes simplex</i>
Citomegalovirus
<i>Virus Coxsackie</i>
Epstein-Barr
Adenovirus
Drogas
Toxinas
Alcohol
Isquemia
Enfermedad de Wilson
Otras

Tabla 2. Tipos y formas de transmisión de los virus de hepatitis en humanos

Virus (tipo)	A	B	C	D	E
	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Deltavirus	Calcivirus
Ácido Nucléico	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Período de Incubación (días) (promedio)	15-50	28-160	14-160	variable	15-45
	30	80	50		40
<i>Forma de transmisión:</i>					
Orofecal	Sí	Posible	No	No	Sí
Sexual	Sí	Sí	Raro	Sí	No
Sangre	Raro	Sí	Sí	Sí	No
Infección crónica	No	Sí	Sí	Sí	No

Cuadro clínico

La mayoría de las hepatitis agudas virales, son asintomáticas, especialmente en individuos jóvenes. En aquellos pacientes sintomáticos, las manifestaciones clínicas iniciales son comunes a cualquier enfermedad viral, e independiente de la etiología de la hepatitis, por lo que para establecer su origen se requiere de marcadores específicos. Formas de presentación clínica:

Hepatitis anictérica

Es aquella forma de hepatitis que cursa sin ictericia, aunque se pueden presentar síntomas inespecíficos similares a los de la forma icterica y elevación de las aminotransferasas. Su pronóstico es similar a las formas ictericas.

Hepatitis icterica

Es menos frecuente que la anictérica, pero es la presentación más clásica. En ésta es posible distinguir tres fases de la enfermedad: prodrómica o pre-ictérica, icterica (frecuentemente asociada a una disminución de los síntomas) y convalecencia, con remisión del cuadro clínico.

La fase pre-ictérica, tiene una duración variable, desde días a semanas, siendo lo más frecuente entre 4 y 5 días. Se caracteriza por compromiso del estado general, astenia, a veces fiebre; síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas, dolor abdominal epigástrico e hipocondrio derecho y diarrea, o síntomas respiratorios como coriza, odinofagia y tos. Ocasionalmente, se presentan otras manifestaciones clínicas como artralgias, erupciones cutáneas, etc. Al examen físico se detectará ictericia (en aquellas formas ictericas) y dolor a la percusión hepática. Al final de este período se observa coluria y ocasionalmente hipocolia.

En la fase icterica, la aparición de la ictericia coincide habitualmente con la disminución de los síntomas generales, en las formas más severas pueden persistir los síntomas antes descritos. Aparecerá ictericia de escleras, piel y mucosas; hepatomegalia sensible y entre 10 a 15% esplenomegalia. En las formas benignas de la enfermedad, la ictericia dura de 10 a 20 días, sin que la intensidad de la misma coincida con la severidad de la enfermedad. A lo anterior pueden agregarse otras manifestaciones extra-hepáticas ocasionadas por complejos inmunes (glomerulopatías, alteraciones hematológicas, articulares, etc),

como puede ocurrir en hepatitis B. En algunos casos, la hepatitis evoluciona de forma bifásica en la que, luego de una mejoría clínica con normalización de las aminotransferasas, se observa una reactivación clínica y de laboratorio. El pronóstico de esta forma clínica no difiere de la de curso habitual.

Otra forma de presentación es la colestásica, con prurito e ictericia las que pueden ser severas, además de coluria y acolia de varias semanas o meses de duración. Junto a la elevación de aminotransferasas, aumentan las fosfatasas alcalinas y el colesterol, con hipoprotrombinemia, que puede corregirse con vitamina K, debido a mala absorción a esta vitamina a consecuencia de la colestasia. En las hepatitis de curso habitual, puede verse un componente colestásico menos marcado y transitorio, de no más de una semana de duración.

Hepatitis fulminante

También conocida como insuficiencia hepática aguda grave (IHAG), es aquella disfunción hepática severa asociada a encefalopatía, que ocurre en una enfermedad hepática con menos de 8 semanas de evolución, y que se instala en un hígado previamente sano.

Aquellas formas clínicas que ocurren entre las 8 y 26 semanas, se las conoce como insuficiencia hepática sub-aguda. Las causas más frecuentes en nuestro medio son los virus A y B (el virus de la hepatitis C causa raramente IHAG); con menor frecuencia, la causa es una reacción por hipersensibilidad o de idiosincrasia a fármacos (halotano, anti-tuberculosos, etc), o por toxicidad directa (sobredosis de paracetamol, intoxicación por *Amanita faloides*), hígado graso obstétrico, infiltración tumoral hepática, síndrome de Budd-Chiari agudo, hígado de shock, o como primera manifestación de una hepatitis autoinmune o de una enfermedad de Wilson. Mayores detalles sobre cuadro clínico, pronóstico y tratamiento, se detallan en los capítulos correspondientes.

Alteraciones de laboratorio

Las más características, son la elevación de las aminotransferasas especialmente la alanino aminotransferasa, pudiendo alcanzar valores entre las 10 y 100 veces el normal. Esta alteración traduce necrosis hepatocelular y constituye la prueba de laboratorio más empleada, tanto para el diagnóstico como en el seguimiento de esta enfermedad. Las cifras de aminotransferasas no tienen valor pronóstico. Su elevación ocurre en el período prodrómico y su cifra más alta ocurre en el

momento de aparición de la ictericia, con un descenso lento y progresivo. La hiperbilirrubinemia es variable, con elevación de ambas fracciones, pero predomina la fracción no conjugada. Es más intensa y prolongada en las formas colestásicas. En las no colestásicas, valores superiores a 20 mg/dl son de mal pronóstico. Las fosfatasa alcalinas suelen estar normales a excepción de las formas colestásicas. La protrombina, por su vida media de 24 horas, constituye un buen índice de la función hepática. En los daños agudos, valores bajo el 40% que no se corrige con vitamina K, son indicadores de insuficiencia hepática. Como marcadores específicos de la enfermedad, las pruebas serológicas deben incluir inicialmente sólo IgM-anti hepatitis A, HbsAg (Antígeno de superficie para virus B) y Anticuerpo IgM anti-core. La detección de Anti-HVC (anticuerpos antiviral C), sólo se justifica de existir factores de riesgo asociados (especialmente uso de drogas intravenosas), o una vez descartado los virus A y B; este marcador tarda semanas en positivizarse. Complementariamente puede realizarse la determinación de RNA para virus C. Para el caso del virus D (delta), existe como marcador serológico la detección de la IgM anti-HD y el Antígeno D. Para el virus E, el anticuerpo total anti E. Finalmente para el virus G, existe la determinación del RNA.

Hallazgos histológicos

En las hepatitis agudas, la inflamación ocurre primariamente en el parénquima. Hay evidencias de degeneración hepatocelular (balonamiento, cuerpos acidófilos, necrosis en parches), inflamación (lobular y portal, con infiltración de tipo mononuclear) y regeneración de hepatocitos. En los casos más severos, se aprecia necrosis en puente entre venas centrales y tractos portales. Ya que lo habitual es que se conserve la trama reticular, el hígado se restaura completamente. La biopsia hepática no es útil en distinguir entre las diferentes causas de hepatitis.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con hepatitis aguda viral, no requieren ser hospitalizados y pueden permanecer en sus domicilios. En la fase aguda de la enfermedad, se recomienda reposo, aunque no es imprescindible para su recuperación clínica, básicamente por la astenia que presentan estos pacientes. La dieta puede ser libre y variada. En los primeros días suele existir anorexia y baja de peso, que se revierte al

mejorar la sintomatología clínica. Se recomienda evitar los fármacos que se metabolizan a nivel hepático, especialmente los sedantes y los antieméticos, ya que pueden provocar alteraciones de conciencia y dificultar el diagnóstico de hepatitis fulminante. En las hepatitis con importante colestasia, el prurito puede tratarse con colestiramina.

El aislamiento del paciente en su domicilio o en el hospital no es necesario. En los casos de hepatitis aguda de contagio feco-oral (hepatitis A y E), no se recomienda utilizar medidas estrictas de aislamiento entérico. En la fase sintomática de la enfermedad, la mayoría de los pacientes no excreta virus o lo hacen en pequeñas cantidades en las deposiciones, por lo que se recomiendan sólo medidas generales de higiene. En las hepatitis agudas de transmisión parenteral, B, C, y D, se recomienda evitar el contacto directo con sangre o secreciones, utilizando guantes y las medidas de higiene habituales. En los casos de hepatitis fulminante, se recomienda el ingreso hospitalario. Los criterios de ingreso hospitalario son la intolerancia a la ingesta oral por vómitos, la presencia de trastornos importantes de la coagulación y la alteración en el nivel de conciencia. Ante sospecha de hepatitis fulminante, se recomienda el ingreso a un centro que disponga de una unidad de trasplante hepático.

Referencias

- 1.- Bain V, Ma M. Acute viral hepatitis. En Thomson A, Shaffer E. First principles of Gastroenterology: the basis of disease and an approach to management. 2002. www.gastroresource.com/GITextbook/En/Default.html (conexión 31-1-2008).
- 2.- Hepatitis viral aguda. En Guiraldes E, Larraín F, Harris P. Manual de gastroenterología pediátrica. 2004 <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Pediatria/ManualGastro/hepag.html> (Conexión 10-12-2007).
- 3.- Ryder S, Beckingham I. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Acute hepatitis. *BMJ* 2001; 322: 151-3.
- 4.- Martínez H, González J. Hepatitis aguda fulminante. *Med Int Mex* 2006; 22: 334-42.
- 5.- Quera R, Poniachik J, Alegría S, et al. Características clínicas y factores pronósticos en la insuficiencia hepática fulminante en adultos y niños. *Gastr Latinoam* 2002; 13: 97-106.
- 6.- Esteban R. Hepatitis aguda. En Asociación Española para el estudio del hígado. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. Madrid, Elba 2001; págs 17-23.

HEPATITIS CRÓNICA

DR. JAVIER BRAHM BARRIL

Definición

Se define como hepatitis crónica, a un conjunto de enfermedades hepáticas caracterizadas por evidencias de inflamación hepática persistente y aspectos histológicos característicos.

Sus diferentes etiologías pueden ser sospechadas y/o confirmadas por aspectos clínicos y exámenes complementarios, con biopsias hepáticas con diferentes grados de especificidad.

Hasta hace algunos años, el diagnóstico de hepatitis crónica sólo se podía hacer después de 6 meses de persistente actividad inflamatoria bioquímica y requería la confirmación histológica. Sin embargo, en la actualidad podemos hacer el diagnóstico al momento de la consulta inicial y en ocasiones la realización de la biopsia hepática está contraindicada o debe ser diferida.

Por otra parte, la antigua clasificación consideraba dos formas histológicas de presentación: hepatitis crónica activa y hepatitis crónica persistente, entidades independientes, sin evolución entre ellas. Actualmente se considera mucho más adecuado señalar el grado de actividad inflamatoria (“grading”), pudiendo ser leve, moderado o severo y comprometer la zona portal, periportal y lobulillar. Además debe consignarse la presencia de fibrosis y cirrosis (“staging”).

Etiología

Las principales causas de hepatitis crónica son:

- Autoinmunidad (Hepatitis autoinmune)
- Hepatitis C
- Hepatitis B
- Drogas: Nitrofurantoina, Metildopa, Metotrexato.

Formas de presentación

Comienzo insidioso: Síntomas generales e inespecíficos por tiempo variado (semanas o meses), seguidos de signos y síntomas de daño hepático crónico e insuficiencia hepática.

Comienzo agudo: Similar a otras causas de hepatitis aguda, como por ejemplo el virus de hepatitis A. En ocasiones excepcionales, puede incluso tener una presentación “fulminante”, con insuficiencia hepática y encefalopatía, sin evidencias de enfermedad hepática previa.

Daño hepático crónico: Síntomas y signos de insuficiencia hepática crónica y de hipertensión portal (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva, etc).

Asintomático: Casos diagnosticados al estudiar pacientes con hallazgos de signos físicos de daño hepático crónico y/o alteraciones de laboratorio o de imágenes.

Diagnóstico

Las hepatitis crónicas comparten elementos clínicos y de laboratorio, pero a su vez pueden tener características propias y exámenes específicos.

Los elementos del diagnóstico sindromático de hepatitis crónica son:

Historia clínica: Síntomas generales y específicos, antecedentes personales y familiares relevantes.

Laboratorio: Elevación variable de transaminasas y de bilirrubina, con diversos grados de hipoprotrombinemia, según la forma clínica de presentación.

Imágenes: Puede existir hepatomegalia en estadios iniciales, y luego disminución del tamaño hepático y diversos grados de esplenomegalia. En etapas más avanzadas se puede detectar ascitis.

Biopsia hepática: Confirma alteraciones de la arquitectura lobulillar con distintos grados de infiltración inflamatoria portal, que erosiona la placa limitante. Puede haber además diversos grados de fibrosis y/o cirrosis.

Hepatitis autoinmune

Afecta preferentemente a mujeres, especialmente en la adolescencia y climaterio. Generalmente, es de comienzo insidioso, pero puede tener un comienzo agudo y excepcionalmente una presentación “fulminante”.

Además de síntomas generales, como astenia y adinamia, con alta frecuencia pueden presentar síndrome febril y poliartalgias. Otras manifestaciones extrahepáticas posibles son: tiroiditis crónica con

hipotiroidismo, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica, artritis, esclerodermia y vasculitis.

Laboratorio

Además de los aspectos propios de todas las hepatitis crónicas, el laboratorio se caracteriza por la presencia en títulos altos de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y excepcionalmente anti LKM1. Además elevación de inmunoglobulinas, especialmente IgG y de VHS.

Biopsia hepática

Los elementos característicos son la marcada actividad inflamatoria, con infiltrado a predominio linfocitos y células plasmáticas, con formación de rosetas.

Tratamiento

La terapia inmunosupresora es altamente efectiva en el control de los síntomas, mejoría de las alteraciones de laboratorio y en modificar la historia natural de esta enfermedad. Es más, la respuesta terapéutica puede constituirse como un “elemento diagnóstico” (prueba terapéutica).

Esta terapia se basa en el uso de corticoides con o sin azatioprina.

Prednisona = 0,5 mg/kg, como dosis de inicio, con reducción posterior según respuesta clínica.

Azatioprina = 1-2 mg/kg, que también debe regularse según el caso.

El período de tratamiento es prolongado, en la mayoría de los casos en forma indefinida, dado la alta posibilidad de recaídas. Sin embargo, existen casos seleccionados en que podría suspenderse la terapia. En casos excepcionales de resistencia o intolerancia a esta terapia, se pueden usar otras drogas inmunosupresoras (ciclosporina, micofenolato o tacrolimus).

Hepatitis por virus C

Es una de las principales causas de hepatitis crónica y principal causa de trasplante hepático de adultos en la actualidad. Sobre el 80% de los casos de infección con el VHC evolucionarán a la cronicidad. La principal forma de contagio es la exposición a transfusiones de sangre o derivados (antes de su estudio en los Bancos de Sangre), drogadicción intravenosa y otras conductas de riesgo. Sin embargo, en 40-50% de los casos no hay factores de riesgos conocidos (“formas esporádicas”).

Su forma de presentación más frecuente es asintomática con alteraciones de laboratorio, y en otros, sólo con síntomas generales (adina-mia, fatigabilidad). Tardíamente aparecen ictericia o signos de enfer-medad hepática crónica e hipertensión portal.

Laboratorio

Las alteraciones de laboratorio son habitualmente leves, incluyen-do casos con exámenes funcionales hepáticos normales.

El diagnóstico se sospecha por la detección de los anticuerpos (medidos por técnicas de ELISA). Posteriormente es necesario confir-mar la presencia de viremia, cualitativa (por técnica de PCR) o cuanti-tativa/carga viral (técnicas de bDNA). Idealmente debería investigarse además el genotipo viral (especialmente conocer si se trata del genotipo 1), por tener importancia pronóstica, particularmente en relación al tratamiento.

Biopsia hepática

Son elementos sugerentes de hepatitis crónica por VHC, la pre-sencia de folículos linfoides, y grados leves de hemosiderosis y esteatosis macrovesicular.

Tratamiento

En la actualidad el tratamiento recomendado es la combinación de PEG Interferón y Ribavirina (800-1.200 mg/día). Los plazos recomen-dados son 48 semanas en los genotipos 1 (el más frecuente) y 24 semanas en los genotipos 2 y 3. La viremia persistente o reducción poco significativa a las 12 semanas de tratamiento sugiere falla en la terapia, por lo que debería ser suspendida. Las tasas de respuesta sostenida (6 meses después del término de la terapia) varían entre 40-50% (genotipo 1) y el 80-90% (genotipos 2 y 3).

El uso y monitorización de estos tratamientos requiere disponer de la adecuada tecnología (biología molecular) y por lo tanto, deberían estar restringidos a centros de referencia o profesionales calificados.

En la actualidad se está investigando para fijar pautas de trata-mientos más acortados o individualizados a cada caso.

Hepatitis por virus B

Aproximadamente el 5-10% de los pacientes con hepatitis aguda B desarrollarán hepatitis crónica, con distintos grados de enfermedad hepática. Este porcentaje aumenta aproximadamente al 90% en casos de transmisión madre-hijo (transmisión vertical).

En nuestro medio, hay una estrecha relación entre esta infección y conducta de riesgo (homosexualidad, promiscuidad, drogadicción,) y factores laborales (personal de salud).

Laboratorio

La presencia de infección con el VHB se certifica por la presencia del HBsAg. Para definir el grado de replicación viral y de la actividad de la enfermedad, es necesario además investigar la presencia del HBeAg y su respectivo anticuerpo (Anti-HBe) y del DNA-VHB en el suero (PCR cualitativa o idealmente carga viral).

Biopsia Hepática

Aparte de las características generales de todas las hepatitis crónicas, en estos es posible demostrar la infección con el VHB. Esto se logra con la investigación por técnicas inmunohistoquímicas del HBsAg en el citoplasma de los hepatocitos y de la presencia del HBcAg, en el núcleo.

Tratamiento

También debe ser realizado en centros de referencia o profesionales calificados, utilizando técnicas de diagnóstico virológicas modernas.

Las alternativas de tratamiento en la actualidad son Interferón o análogos de nucleósidos. La elección de la terapia depende de la antigüedad y severidad de la enfermedad, de la carga viral, de la presencia de patología asociada, de los efectos adversos, y de la accesibilidad (costos), entre otros factores.

Interferón: En la actualidad se recomienda el uso de PEG Interferón por 48 semanas, con una tasa de respuesta (seroconversión del HBeAg y/o disminución o negativización de la carga viral) en 40-50% de los casos.

Análogos de Nucleósidos: Son una familia de drogas con potente actividad antiviral contra el VHB, estando disponibles y aprobados en la actualidad la lamivudina, el adefovir, el entecavir y la telbivudina.

- a) Lamivudina: Debe usarse 100-150 mg/día por un mínimo de 2 años. Es bien tolerada, pero tiene una alta tasa de producción de mutaciones (región YMDD), con resistencia a esta droga. Por lo anterior, actualmente se usa en forma excepcional.
- b) Adefovir: Su dosis es 10 mg/día por un mínimo de dos años. Tiene menor probabilidad que la lamivudina de provocar mutaciones, pero puede producir ocasionalmente disfunción renal.

- c) Entecavir: Debe usarse en dosis de 0,5-1 mg/día por un mínimo de dos años. Produce una rápida caída de la carga viral, es muy bien tolerado y tiene una bajísima tasa de mutaciones.
- d) Telbivudina: Tanto su plazo como su dosis (25-800 mg/día), no están bien establecidos, habiendo todavía poca experiencia clínica.

Hepatitis por drogas

Actualmente las drogas son una causa infrecuente de hepatitis crónica, y dentro de ellas están la nitrofurantoína, metildopa y metotrexato. El conocimiento de éstas y otras drogas capaces de producir daño hepático y su posterior suspensión, han contribuido a que en la actualidad su diagnóstico sea de excepción. Sin embargo, si no se diagnostica a tiempo puede evolucionar a cirrosis.

El laboratorio no tiene características especiales, sin que existan marcadores diagnósticos. Por lo anterior hay que excluir otras causas de hepatitis crónica, antes de plantear el diagnóstico de hepatitis por drogas.

En la biopsia hepática puede haber infiltrado en parte eosinófilo en el daño por drogas en general, con marcada esteatosis/fibrosis en el caso del metotrexato y aspecto sugerente de hepatitis autoinmune en el caso de nitrofurantoína.

Referencias

- 1.- Asociación Chilena de Hepatología. Registro de incidencia de hepatitis crónica. *Gastr Latinoam* 1999; 10: 199-202.
- 2.- Sherlock S, Dooley J. Chronic hepatitis. En *Disease of the Liver and Biliary System*. Blackwell, 11ª ed. 2002; págs 321-33.
- 3.- Krawitt E. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
- 4.- Alvarez F, Berg P, Bianchi F, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- 5.- Buti M, San Miguel R, Brosa M, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 639-45.
- 6.- Dienstag J, Mc Hutchison J. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-30.

- 7.- Yim H, Lok A. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43 (Suppl 1): S173-81.
- 8.- EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S3-25.
- 9.- Cooksley W, Piratvisuth T, Lee S, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298-305.
- 10.- Leemans W, Ter Borg M, de Man R. Success and failure of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (Suppl 2): S171-82.

— HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO —

DR. JAIME PONIACHICK TELLER

Definición

Es una entidad cuya importancia ha sido reconocida recientemente, como causa frecuente e importante de elevación de aminotransferasas y de daño hepático crónico. Clínicamente suele cursar en forma asintomática y las pruebas hepáticas pueden ser normales o mostrar discreta elevación de aminotransferasas, de predominio pirúvico.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de infiltración grasa macrovacuolar, la cual puede estar asociada a grados variables de inflamación lobulillar con o sin fibrosis, y eventualmente puede desarrollarse una cirrosis hepática. Estos hallazgos histológicos en el hígado son similares a los observados en la enfermedad hepática alcohólica (EHA), pero en ausencia de ingesta de alcohol en las cantidades conocidas como causantes de daño hepático (mayor de 40 g a la semana).

No se conocen los mecanismos etiopatogénicos del hígado graso no alcohólico (HGNA), pero existen factores asociados, tales como: obesidad y sobrepeso presente entre 65 al 100% de los casos, diabetes mellitus tipo 2 (36-75%), hiperlipidemia (20-80%), fármacos y otros.

La prevalencia e incidencia del HGNA son difíciles de determinar, pero representa alrededor del 10-25% de la población general, alcanzando entre el 50-75% en individuos obesos. En la población pediátrica se ha descrito un 2,6% de prevalencia, con cifras de 22 a 53% en niños obesos; además, representan entre 1 y 10% de las biopsias hepáticas en centros de referencia. Por otro lado, sobre 90% de los aumentos inexplicables de aminotransferasas son causados por HGNA.

Probablemente la presencia de dos factores de riesgo como la diabetes y la obesidad parece tener un efecto negativo sobre el daño histológico del HGNA. Clásicamente se ha considerado una enfermedad de mujeres de mediana edad, obesas y diabéticas; sin embargo, en series más recientes, se ha observado mayor frecuencia en hombres y menor prevalencia de diabéticos y obesos, existiendo un alto porcentaje donde no se identifica factor predisponente conocido para el HGNA.

Desde un punto de vista patogénico, puede definirse como una enfermedad metabólica adquirida, que resulta del depósito de triglicéridos dentro de los hepatocitos (esteatosis). En la actualidad se

acepta que la esteatosis hepática constituye la lesión precursora necesaria para la aparición de inflamación y luego fibrosis. En esta evolución, se han implicado tres mecanismos: la hiperinsulinemia e insulinoresistencia, la formación de radicales libres del oxígeno (ROS) a partir de la peroxidación de la grasa, y la liberación de determinadas citoquinas proinflamatorias.

Algunas de estas citoquinas, como el TNF- α pueden estar activadas por estímulo de endotoxinas bacterianas producidas en el intestino delgado.

Clínica

En la mayoría de los casos, el HGNA es asintomático, sin embargo, puede progresar hasta una cirrosis en ausencia de manifestaciones clínicas. En ocasiones, pueden presentar astenia y dolor en hipocondrio derecho con hepatomegalia al examen físico. Los exámenes de laboratorio pueden ser normales o presentar leves alteraciones, tales como un aumento de aminotransferasas (2-3 veces su valor normal), siendo mayor el aumento de la pirúvica. Cuando existe un aumento de la oxaloacética sobre la pirúvica generalmente implica la presencia de fibrosis hepática. Con menor frecuencia, existe una elevación de la fosfatasa alcalinas y de la g-glutamyl-transpeptidasa. En ocasiones se detecta una alteración del perfil metabólico del hierro (cifras altas de ferritina con saturación de transferrina normal), cuyo significado en la actualidad es incierto. Los parámetros bioquímicos de función hepatocelular (albúmina, actividad de protrombina, bilirrubina) no suelen estar alterados. El grado de obesidad se correlaciona con la severidad histológica. Aunque el HGNA se encuentra entre las causas de cirrosis previamente catalogadas como criptogénica, no está establecida la frecuencia con que se produce ni el tiempo requerido para ello.

Diagnóstico

El HGNA siempre debe ser incluido entre las posibilidades diagnósticas de pacientes con hipertransaminasemia crónica, sin otra causa identificable de enfermedad hepática crónica, especialmente en presencia de alguno de los factores reconocidos como de riesgo (obesidad, diabetes tipo 2, hiperlipemia). La elevación predominante de aminotransferasa pirúvica y la presencia de un hígado intenso y finalmente hiperecogénico (patrón brillante) en la ecografía abdominal.

Para establecer el diagnóstico de HGNA es necesario que se cumplan tres condiciones:

1. Ausencia de exposición al alcohol (ingesta menor de 40 g semanales), dato que suele obtenerse mediante la anamnesis (paciente y familiares), y utilizando los marcadores bioquímicos clásicamente reconocidos para el alcoholismo como volumen corpuscular medio de los hematíes y gamma-glutamyl-transpeptidasa.
2. Ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica, tales como: Hepatitis C, B, autoinmune, metabólica u otras.
3. Biopsia hepática con lesiones típicas, tales como: a) Esteatosis simple: depósito aislado de grasa en el citoplasma de los hepatocitos, de predominio macrovesicular y centrolobulillar; b) HGNA con inflamación y daño hepatocelular, como balonamiento, hialina de Mallory u otros, siendo catalogada como "Esteatohepatitis" con o sin fibrosis y c) Cirrosis: nódulos de regeneración rodeados de bandas de fibrosis, puede observarse en los nódulos: esteatosis, cuerpos de Mallory, e infiltrado de polimorfocelulares.

La presencia de esteatosis pura en la biopsia hepática parece claramente tener un mejor pronóstico, a diferencia de los pacientes que presentan fibrosis, aunque esta sea inicial.

Tratamiento

No existe terapia, que a la fecha, haya probado su eficacia de manera científica en la mejoría de las lesiones del HGNA, ni tampoco en evitar la progresión de la enfermedad.

La mayoría de las medidas recomendadas consisten en modificar los factores de riesgo que han sido asociados a la HGNA. La reducción del peso, el control de la hiperglicemia e hiperlipemia. Existen varios estudios con biopsias hepáticas repetidas luego de disminución del peso, por ejemplo luego de una cirugía bariátrica en general han mostrado una mejoría en la esteatosis y fibrosis. Lo que está claro es que hay que evitar las reducciones rápidas de peso, ya que se movilizan grandes cantidades de ácidos grasos periféricos, lo que empeoraría más la esteatosis hepática.

Además, queda por establecer qué actitud terapéutica debemos adoptar en los casos cada vez más frecuentes del HGNA, en los que no se identifica ninguna de las condiciones de riesgo tradicionalmente aceptadas en la literatura.

En la esteatosis hepática simple, basta recomendar la reducción gradual de peso si existe obesidad. Los fármacos aprobados para

terapia de reducción de peso son la sibutramina, un antagonista de la recaptación de la serotonina y orlistat, un inhibidor de la lipasa en el intestino. Hay sólo pequeños estudios con mejoría de las aminotransferasas y esteatosis ecográfica. Recientemente el uso de un inhibidor selectivo de receptores tipo 1 de los cannabinoides, el rimonabant parece promisorio; actualmente con varios estudios prospectivos en curso.

La diabetes mellitus tipo 2, es la segunda condición asociada al HGNA en orden de frecuencia; muchos pacientes diabéticos son obesos y múltiples estudios han demostrado la mejoría en la tolerancia a la glucosa tras la disminución de peso. Considerando que la hiperinsulinemia e insulino resistencia pueden intervenir en la patogenia del HGNA, se ha utilizado la metformina, pero sólo hay estudios pequeños con mejoría ocasional de la histología hepática. También se ha estudiado la pioglitazona y rosiglitazona con resultados bastante promisorios, con mejoría de la histología tanto de la esteatosis, inflamación y fibrosis, pero faltan estudios con un mayor número de pacientes.

El uso de hipolipemiantes, como el clofibrato, no ha demostrado mejoría bioquímica ni histológica en estos pacientes.

En cuanto a los fármacos implicados en la aparición del HGNA, parece lógico evitar su administración y retirarlos si se sospecha hepatotoxicidad.

En los casos de HGNA asociada a sobrecrecimiento bacteriano (cirugía de la obesidad, divertículos de intestino delgado, resección intestinal masiva), el tratamiento antibiótico es capaz de prevenir o revertir la esteatosis, e incluso la inflamación y fibrosis. Aunque no existe una pauta establecida, la mayoría de estudios utilizan metronidazol en dosis de 750-2.000 mg/d durante períodos de 3 meses alternando con otros sin tratamiento.

Al igual a lo que sucede en la hepatitis alcohólica con la supresión del alcohol, en el HGNA, a pesar de controlar adecuadamente su causa, no se consigue evitar la progresión en todos los casos. Por ello, se han buscado fármacos que puedan detener la progresión del HGNA, independientemente de cuál sea su causa. Se han evaluado algunos de estos tratamientos específicos que podrían actuar sobre mecanismos patogénicos del HGNA, pero los resultados son muy preliminares. El ácido ursodeoxicólico en dosis de 13-15 mg/kg/día durante 12 meses, puede mostrar mejoría de laboratorio y de la esteatosis hepática, pero no del resto de lesiones morfológicas del HGNA.

Basándose en las teorías patogénicas actuales que implican a las endotoxinas bacterianas, determinadas citoquinas TNF- α , y formación de radicales libres de oxígeno, es posible que en un futuro próximo puedan desarrollarse terapias específicas para evitar la aparición de inflamación y fibrosis, características del HGNA. Sustancias antioxidantes como el α -tocoferol, del que existe un estudio piloto con resultados favorables, y el S-adenosil-L-metionina (SAME), vitamina C, betaina, α y el uso de antibióticos, son medidas que en un futuro pueden demostrar su utilidad. El manejo terapéutico de las descompensaciones de la cirrosis hepática por esteatohepatitis, es similar al de la cirrosis de otra etiología, incluyendo el trasplante hepático. Algunos grupos trasplantan si el índice de masa corporal es menor de 40 kg/cm². Este tiene las mismas indicaciones que para el resto de las etiologías de cirrosis, y en algún caso se ha descrito recurrencia de la enfermedad al persistir el factor etiológico.

Referencias

- 1.- Bacon B, Farahvash M, Janney C, Neuschwander-Tetri B. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
- 2.- Diehl A. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 221-9.
- 3.- James O, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29: 495-501.
- 4.- Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
- 5.- Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
- 6.- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver. *N Engl J Med* 2002; 346: 16: 1221-31.
- 7.- Abdelmalek M, Diehl A. Nonalcoholic fatty liver as a complication of insulin resistance. *Med Clin N Am* 2007; 1125-49.
- 8.- Videla L, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver. *Trends Mol Med* 2006; 12: 555-8.
- 9.- Poniachik J, Csendes A, Díaz J C, et al. Increased production of IL-1 α and TNF- α in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine* 2006; 33: 252-7.
- 10.- Rector R, Thyfault J, Wei Y, Ibdah J. Non-alcoholic liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 185-92.

AUMENTO ASINTOMÁTICO DE TRANSAMINASAS

DR. HUGO SILVA CALCAGNI

Introducción

Nos referimos al aumento crónico y leve de las transaminasas, lo que podríamos definir como un aumento inferior a 5 veces el límite superior de lo normal en al menos dos muestras separadas. Así definido, generalmente representa un problema médico de importancia variable que debemos caracterizar.

Se presenta en menos del 10% de la población general, según la AGA (American Gastroenterological Association) en 1-4%. En Chile, fue evaluado recientemente en población adulta de la que 70% presentaba índice de masa corporal (IMC) sobre 25 y se encontró aumento de transaminasas en 21%.

Tabla 1. Causas de aumento asintomático de transaminasas

Causas frecuentes
Alcohol
Hígado graso no alcohólico
Virus C
Medicamentos
Causas menos frecuentes
Hepatitis autoinmune
Virus B
Hemocromatosis
Déficit de alfa-uno anti-tripsina
Enfermedad de Wilson
Causas extra-hepáticas
Enfermedades del tiroides
Enfermedad celiaca
Enfermedades musculares
Insuficiencia supra-renal

Causas frecuentes

Alcohol: Plantearlo en consumo superior a 20 g/día. Más común en hombres. Siempre cotejar el dato con alguna persona cercana o familiar. La relación AST/ALT superior a 2 es muy sugerente aunque no exclusivo.

Hígado graso no alcohólico: Habitualmente asintomático y mayormente mujeres. Fundamental evaluar IMC, Diabetes y elementos del síndrome metabólico. La esteatosis hepática por ecografía u otro método no invasivo.

Virus C: La segunda causa de cirrosis hepática en Chile. Determinar anti-HCV. Confirmable detectando el virus (viremia).

Medicamentos: Especialmente en adultos mayores. Interrogar por hierbas, homeopatía y suplementos alimenticios. Todo medicamento es potencialmente capaz de producir daño hepático, sin embargo, esta posibilidad en general es baja (menor a 1 en 10.000). Reconocemos un grupo de medicamentos capaces de producir alteraciones hepáticas con mayor frecuencia (Ej: nitrofurantoína, isoniacida, carbamazepina, ácido valproico, ketoconazol y otros antifúngicos, amiodarona).

Causas menos frecuentes

Hepatitis autoinmune: Mucho más frecuente en mujeres y a cualquier edad. No es desconocida su presentación asintomática sin otras manifestaciones autoinmunes ni de compromiso clínico hepático. Habitualmente con auto-anticuerpos (anti-nucleares y anti-músculo liso) e hipergamaglobulinemia.

Virus B: Baja prevalencia en Chile, donde se limita a grupos de riesgo, especialmente homosexuales. Diferente situación en los países de alta endemia por transmisión perinatal. Si lo encontramos, traduciría una hepatitis crónica B asintomática. En este contexto podemos evaluar inicialmente con HBsAg y eventualmente anti-HBc.

Hemocromatosis: Más frecuente en poblaciones de origen celta. Se plantea encontrando aumento de depósitos de hierro en el organismo y en el hígado (ver capítulo). No iniciar estudio con ferritina, que por ser una proteína reactiva de fase aguda puede estar elevada por la misma inflamación que eleva las transaminasas.

Déficit de alfa-uno anti-tripsina: El déficit homocigoto es raro. Podemos sospechar con reducción de las alfa-uno globulinas en la electroforesis de proteínas o más precisamente con dosificación de alfa-uno anti-tripsina en suero.

Enfermedad de Wilson: Generalmente bajo 25 años aunque planteable hasta los 40 años. Estudio inicial midiendo ceruloplasmina plasmática.

Causas extra-hepáticas

Enfermedades del tiroides: Hiper e hipotiroidismo elevan las transaminasas. Estudio con hormonas tiroideas.

Enfermedad celíaca: Poco frecuente como forma de presentación, pero su diagnóstico se ha facilitado con la detección de anticuerpos específicos (anti-endomisio y anti-transglutaminasa).

Enfermedades musculares: Limitado a las transaminasas oxalacéticas, producido por cualquier tipo de injuria muscular incluyendo el ejercicio intenso.

Insuficiencia supra-renal: Generalmente aumento leve de transaminasas que regresa con el tratamiento.

Evaluación clínica

De acuerdo a las diferentes causas posibles tener en cuenta en la anamnesis el antecedente de ingesta de alcohol, de medicamentos (detallado), de potenciales tóxicos hepáticos (*Senna*, vitamina A, cartilago de tiburón etc). Transfusiones, tatuajes, antecedente familiar de hepatopatía, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial.

Ecografías abdominales que muestren esteatosis hepática.

En el examen físico siempre determinar IMC y buscar estigmas de daño hepático crónico (arañas vasculares, telangetasias, eritema palmar, ginecomastia, circulación venosa colateral superficial, y contractura de Dupuytren). Palpar hígado y bazo.

Evaluación con exámenes de laboratorio

Las posibilidades de estudio etiológico son varias como hemos visto. La frecuencia de las distintas causas en Chile nos permite proponer una evaluación etiológica de laboratorio básica que puede variar de acuerdo a los recursos disponibles:

- Perfil lipídico.
- Glicemia y PTG (prueba de tolerancia a la glucosa).
- Anti-HCV.
- HBsAg.
- Anticuerpos anti-nucleares y anti-músculo liso.
- Electroforesis de proteínas.
- Ferremia y TIBC.
- Ceruloplasmina (en jóvenes).
- Estudio de causas extra-hepáticas según orientación clínica.

Manejo de casos no resueltos

La gran mayoría de los casos se diagnostica siguiendo esta metodología.

De acuerdo a la causa descubierta podremos necesitar una biopsia hepática como parte del manejo de la enfermedad de base. En algunos casos, como en el hígado graso no alcohólico la necesidad de biopsia es debatida. En otros como la hepatitis C se han encontrado maneras de evaluar la fibrosis con métodos de diagnóstico no invasivo.

La disyuntiva en los casos no resueltos es la utilidad potencial de la biopsia hepática *versus* la observación y control clínico:

- En caso de alteración significativa y prolongada de las transaminasas, generalmente se hace biopsia. Aunque no siempre se llega a diagnóstico, es útil para ver el tipo de alteración que predomina y su extensión. Según sea el caso puede reafirmar al médico y tranquilizar al paciente si no se toma ninguna decisión terapéutica.
- En caso de elevación poco significativa de las transaminasas, sin otra repercusión médica en el paciente, podemos observar y controlar. En este grupo descartar especialmente las causas extra-hepáticas, medicamentos no informados y alcoholismo minimizado en la anamnesis.

Referencias

- 1.- Pratt D, Kaplan M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
- 2.- Fuster F, Vargas JI, Jensen D et al. Factores clínicos asociados a aminotransferasas alteradas en población asintomática. *Gastr Latinoam* 2007; 18: 441.
- 3.- Lewis J Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1275-311.
- 4.- Skelly M, James P, Ryder S. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-9.

COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

DRA. ROSA M. PÉREZ AYUSO

Introducción

La mayoría de las complicaciones de la cirrosis hepática derivan de la aparición de hipertensión portal. En la fisiopatología de este fenómeno están involucrados por un lado, la existencia de un aumento de la resistencia vascular intrahepática (secundaria a la presencia de tractos fibrosos en el hígado), portal y colateral, que constituiría el fenómeno inicial; y por otro, la existencia de un aumento del flujo sanguíneo que llega al hígado, que en estos pacientes está aumentado por la vasodilatación esplácnica y sistémica, y por la hipervolemia que presentan, consecuencia del fenómeno inicial (Figura 1). Para que aparezcan las complicaciones de la hipertensión portal (HP) es preciso que el gradiente de presión portal sea superior a 10 mmHg. Por debajo de ese nivel la HP es subclínica (cirrosis compensada) y abarca la mayor parte de los pacientes cirróticos. Por encima de 10 mmHg aparece circulación colateral porto-sistémica para descomprimir el sistema venoso portal, y se desarrollan várices, y por encima de 12 mmHg las várices pueden sangrar y puede aparecer ascitis. Este concepto es sumamente importante, pues lleva implícito que si se logra impedir que la presión portal aumente por encima de los valores umbral descritos, no aparecerán las complicaciones de la HP, y que si se logra reducir el gradiente de presión portal de forma significativa, disminuirá el riesgo de aparición de dichas complicaciones.

1. Ascitis

El desarrollo de ascitis suele ser el primer signo de descompensación en la mayoría de pacientes cirróticos y se asocia a un mal pronóstico, con una probabilidad de supervivencia a los cinco años inferior al 50%.

Patogenia

Aunque la patogenia del ascitis no está todavía totalmente aclarada, la teoría más recientemente aceptada es la siguiente (Figura 2): la existencia de una HP sinusoidal sería el primer evento que condicionaría la aparición de una vasodilatación arterial sistémica, principalmente localizada en el territorio esplácnico. Esta vasodilatación deter-

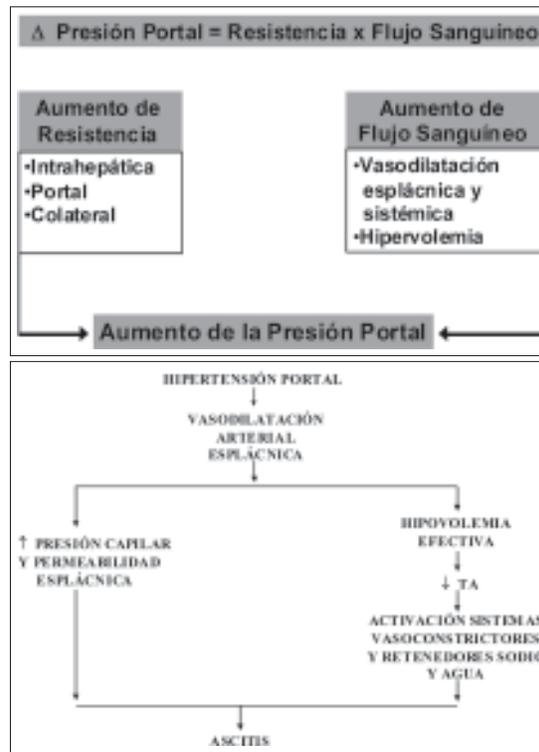


Figura 1. Factores hemodinámicos en la fisiopatología de la hipertensión portal.

Figura 2. Patogénesis de la ascitis.

minará dos tipos de eventos. El primero se relaciona con el aumento secundario del influjo en la microcirculación esplácnica, que condiciona un incremento en la formación de linfa a través de un aumento de la presión capilar y de la permeabilidad esplácnica. El segundo se relaciona con la aparición de una hipovolemia efectiva y el consiguiente descenso de la presión arterial, lo que determina la activación de los sistemas vasopresores y retenedores de sodio y agua a nivel renal: Renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), nervioso simpático (SNS) y hormona antidiurética (ADH). Ambos eventos actuando simultáneamente conducen a la formación continua de ascitis.

Aunque se han propuesto numerosos agentes vasodilatadores como responsables de la vasodilatación esplácnica, el más importante parece ser el óxido nítrico (NO).

Evaluación del paciente con ascitis

Debe efectuarse tras 3 ó 4 días de dieta hiposódica (2 g Na/día) y sin diuréticos y tiene dos objetivos: 1) Establecer el tratamiento más apropiado del síndrome ascítico-edematoso y 2) establecer el pronóstico inmediato y a medio plazo, y la indicación de trasplante hepático. Esta evaluación comprende: a) pruebas de función hepática, incluyendo albuminemia y tiempo de protrombina, con el objeto de establecer el estadio evolutivo de la enfermedad y su pronóstico; b) pruebas de función renal, que deben incluir BUN, niveles plasmáticos de creatinina, electrolitos plasmáticos y excreción urinaria de electrolitos en 24 h; c) paracentesis exploradora, con el objeto de confirmar que se trata de un ascitis por HP (gradiente albúmina sérica-albúmina en líquido ascítico > 1) y descartar la existencia de una PBE (peritonitis bacteriana espontánea). Por lo tanto, debe incluir recuento celular, concentración total de proteínas y de albúmina, glucosa y LDH. La paracentesis exploradora debe repetirse de forma rutinaria en cada hospitalización; d) ecografía abdominal, con el objetivo de descartar la existencia de un carcinoma hepatocelular sobreañadido y de una trombosis portal.

Tratamiento

Tenemos la posibilidad de actuar a nivel de los distintos eventos fisiopatológicos de la ascitis que acontecen secuencialmente (figura 3).

a) *Restricción de sodio y uso de diuréticos*

Actuamos sobre la retención renal de sodio. El 90% de los pacientes responden a este tratamiento, pero no está exento de complicacio-

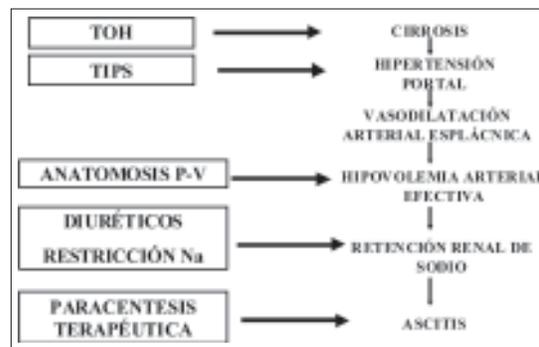


Figura 3. Ascitis. Tratamiento.

nes (insuficiencia renal, trastornos electrolíticos, hiponatremia dilucional, etc), y entre 5 y 10% de cirróticos sin insuficiencia renal presentan ascitis refractaria al tratamiento diurético, porcentaje que es más elevado en los pacientes con insuficiencia renal. El diurético de elección es la espironolactona. Nunca debe administrarse furosemida en forma aislada. En la práctica clínica generalmente se asocian ambos tipos de diuréticos. En general se recomienda la siguiente pauta:

- *Ascitis grado 1*: Escasa y sólo detectable por ecografía. Dieta hiposódica (2 g/día) y espironolactona 50 ó 100 mg/día.

- *Ascitis grado 2*: El volumen de ascitis oscila entre 3 y 6 litros y es detectable clínicamente. Se recomienda espironolactona aislada si la excreción urinaria de sodio es mayor de 10 mEq/día. Si la excreción urinaria de sodio es inferior de 10 mEq/día y el BUN es normal debe asociarse furosemida (40 mg/día) y espironolactona (100 mg/día). Los pacientes con niveles plasmáticos de creatinina y/o BUN iguales o superiores de 1,2 mg/dl y 25 mg/dl, respectivamente, deben recibir furosemida (80 mg/día) y espironolactona (200 mg/día) desde el inicio. Al inicio del tratamiento diurético los pacientes deben reevaluarse cada 5 días ajustando la dosis según la respuesta (estimada por la evolución del peso corporal, diuresis de 24 h, perímetro abdominal y excreción urinaria de sodio). Debe controlarse inicialmente cada 5 días BUN, creatinina y electrolitos plasmáticos hasta alcanzar la dosis de diuréticos adecuada con el objetivo de detectar tempranamente la aparición de una insuficiencia renal por diuréticos y de trastornos electrolíticos.

- *Ascitis grado 3*: Ascitis a tensión. El volumen de ascitis es de alrededor de 10 litros. El tratamiento ideal es la paracentesis total asociada a tratamiento diurético de mantención.

Se considera respuesta diurética insatisfactoria cuando la pérdida de peso es inferior de 200 g/día después de tres días de tratamiento. Se considera respuesta diurética excesiva, que obliga a reducir la dosis de diuréticos, cuando la pérdida de peso es mayor de 500 g/día, en ausencia de edema periférico o superior de 1 kg/día en los pacientes con edema periférico.

b) *Paracentesis evacuadora*

Todos los estudios prospectivos controlados que comparan el tratamiento diurético con la paracentesis evacuadora, tanto en sesiones repetidas como total y asociada a la expansión de la volemia, han demostrado que el último procedimiento es más eficaz que los diuréticos, en cuanto a la remisión del ascitis. Además, implica una hospita-

lización más corta con disminución significativa del costo (puede realizarse de forma ambulatoria) y se asocia a menor incidencia de complicaciones, tales como deterioro de la función renal, hiponatremia dilucional y encefalopatía hepática. La probabilidad de rehospitalización y de sobrevida es igual con ambos procedimientos.

Las indicaciones de la paracentesis terapéutica son: ascitis a tensión (grado 3) y ascitis refractaria al tratamiento diurético.

Es bien conocido que la extracción de un volumen importante de ascitis se asocia al desarrollo de disfunción circulatoria, caracterizada por una mayor disminución del volumen plasmático efectivo secundario a una mayor vasodilatación esplácnica. Esta alteración postparacentesis se asocia a un reacúmulo más rápido del ascitis, el 20% de estos pacientes desarrollan insuficiencia renal y/o hiponatremia dilucional, no es reversible espontáneamente y se asocia a una menor supervivencia. El único método eficaz para prevenir la disfunción circulatoria postparacentesis es la administración de albúmina en dosis de 6-8 g/l de ascitis extraída (mitad durante la paracentesis y la otra mitad 6 horas después).

Tras la paracentesis evacuadora se debe seguir con tratamiento diurético para prevenir o retrasar al máximo su reaparición.

c) *Otras alternativas*

Entre 10 y 20% de los pacientes cirróticos presentan ascitis refractaria al tratamiento diurético. Según el Club Internacional del Ascitis se considera que el ascitis es refractario cuando no puede eliminarse con el tratamiento diurético habitual o cuando su reaparición, tras una paracentesis evacuadora no puede prevenirse con diuréticos. Esta definición incluye dos subtipos diferentes: "Ascitis resistente a los diuréticos" y "ascitis intratable con diuréticos". El ascitis resistente a los diuréticos no responde a la restricción de sodio (50 mEq/d) y a la máxima dosis de diuréticos (furosemida 160 mg/d y espironolactona 400 mg/d) administrada un mínimo de 7 días, o aquel que recurre tempranamente a pesar del tratamiento diurético. El ascitis intratable con diuréticos es el que no puede ser eliminado o recurre tempranamente debido a que el desarrollo de complicaciones secundarias a los diuréticos impide alcanzar una dosis eficaz.

En el manejo del ascitis refractario cabe destacar 3 alternativas: la paracentesis evacuadora asociada a expansión plasmática con albúmina, la derivación porto-sistémica transyugular intrahepática (TIPS) y el trasplante hepático.

La paracentesis evacuadora asociada a albúmina constituye la primera alternativa en el manejo del ascitis refractario.

Los TIPS se colocan mediante técnicas de radiología intervencionista. Determinan un descenso importante del gradiente de presión portal y secundariamente una reducción de la actividad de los sistemas vasopresores y antinatriuréticos, normalmente activados en los pacientes cirróticos con ascitis. Como consecuencia se produce un incremento de la excreción de sodio y reducción del volumen de ascitis y de los requerimientos diuréticos, habiéndose demostrado más eficaz que la paracentesis evacuadora. Sin embargo, el procedimiento se asocia a una elevada prevalencia de efectos adversos y complicaciones, tales como obstrucción frecuente (hasta 30% el primer año), encefalopatía hepática y una mortalidad elevada en los pacientes Child C. Por ello se reserva su indicación a pacientes seleccionados candidatos a trasplante hepático, en los que la paracentesis evacuadora no sea eficaz (frecuencia de las paracentesis evacuadoras mayor de una al mes) y presenten una función hepática aceptable.

Finalmente, la última alternativa es el trasplante hepático (TH). La historia natural de la cirrosis hepática muestra la baja supervivencia al aparecer ascitis. Por lo tanto, la indicación de TH debe realizarse tempranamente, tras el primer episodio de ascitis, sin esperar a que aparezcan otras complicaciones.

Resumiendo el tratamiento de ascitis:

- a) Indicaciones del tratamiento diurético:
 1. Ascitis leve (grado 1) o moderada (grado 2).
 2. Ascitis a tensión con compartimentalización por adherencias, donde la paracentesis evacuadora no es eficaz.
 3. Sólo edema sin ascitis.
 4. Prevención de la recurrencia de ascitis tras la paracentesis evacuadora.
- b) Indicaciones de la paracentesis total + albúmina iv (6-8 g/l)
 1. Ascitis a tensión.
 2. Ascitis refractaria.
- c) Indicaciones del TIPS
Ascitis refractaria cuando la paracentesis sea ineficaz en presencia de una buena función hepática y como puente al TH.
- d) Indicaciones del trasplante hepático
 1. Tras el primer episodio de ascitis.
 2. Ascitis refractaria.

2. Síndrome hepatorenal (SHR)

Patogenia

El SHR se desarrolla siempre en pacientes con cirrosis hepática avanzada e HP grave. La perfusión renal en pacientes cirróticos con ascitis sin insuficiencia renal se mantiene dentro de unos límites normales, gracias a la existencia de un equilibrio entre los sistemas vasoconstrictores activados: SRAA, SNS y ADH, y los sistemas vasodilatadores renales (NO, prostaglandinas). El SHR se desarrolla cuando la activación de los sistemas vasoconstrictores supera a los mecanismos vasodilatadores, lo que conduce a una vasoconstricción renal y a una reducción del filtrado glomerular.

Definición

El Club Internacional del Ascitis ha definido dos tipos de SHR:

1) *SHR tipo 1*: Deterioro rápido y progresivo de la función renal con aumento de 100% de la creatinina plasmática hasta un nivel > 2,5 mg/dl en menos de 2 semanas o descenso del 50% del clearance de creatinina hasta < 20 ml/min en menos de 2 semanas. En algunos casos, el SHR tipo 1 se desarrolla espontáneamente sin un factor precipitante identificable. En otros, aparece en relación con una complicación, especialmente en el curso o tras la resolución de una PBE.

2) *SHR tipo 2*: Deterioro leve y progresivo de la función renal. La consecuencia clínica principal es la aparición de ascitis refractario.

También se han definido una serie de criterios mayores para el diagnóstico de este síndrome:

- Filtrado glomerular (creatininemia > 1,5 mg/dl o clearance de creatinina < 40 ml/min).
- Ausencia de shock aunque exista infección, hipovolemia, y drogas nefrotóxicas.
- No mejoría de la función renal tras retirar diuréticos y expansión de la volemia con albúmina (1 g/kg/d hasta un máximo de 100 g/d).
- Proteinuria < 500 mg/d y ausencia ultrasonográfica de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa.

Tratamiento

Los únicos métodos eficaces, además del TH, son aquellos que determinan un aumento del volumen plasmático efectivo y los que inducen un descenso significativo de la presión portal.

Entre los fármacos que provocan un aumento del volumen plasmático efectivo, a través de su potente efecto vasoconstrictor

esplácnico, existen estudios no controlados con dos análogos de la vasopresina (ornipresina y terlipresina) y con noradrenalina. Estos agentes, siempre asociados a la administración de albúmina iv, logran la regresión del SHR que persiste tras suspender el tratamiento permitiendo que aproximadamente 2/3 de los pacientes lleguen al trasplante. Entre ellos, los de elección son la terlipresina y la noradrenalina por no asociarse a complicaciones isquémicas. Actualmente el uso de estos vasoconstrictores asociados a la expansión plasmática con albúmina representa el tratamiento de primera línea del SHR tipo I.

Otra alternativa en el manejo del SHR sería el TIPS, que actuaría a través de un descenso de la presión portal. Sólo existen algunos estudios no controlados con escaso número de pacientes.

Finalmente, el tratamiento de elección del SHR es el TH, si bien su indicación debe hacerse, si es posible, antes de la aparición del SHR. Como puente hasta el trasplante, estos pacientes pueden manejarse eventualmente con terlipresina o noradrenalina asociadas a albúmina.

3. Peritonitis bacteriana espontánea

La PBE es la infección del líquido ascítico (LA) que se produce en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal.

La prevalencia de PBE en pacientes cirróticos que ingresan en el hospital oscila entre 10 y 30%. La mortalidad es de alrededor del 20% y la recurrencia tras un primer episodio de PBE es 75% anual. La PBE es un factor predictivo de elevada mortalidad a mediano plazo, por lo que constituye indicación de TH.

La forma de presentación es muy variable, pudiendo cursar como un cuadro típico de peritonitis, con deterioro de la función hepática (encefalopatía hepática), o de la función renal, o puede ser asintomática, diagnosticada a raíz de una paracentesis rutinaria.

En 70% de las PBE los gérmenes responsables son aerobios gram-negativos (principalmente *Escherichia coli*).

Diagnóstico

Se basa en la realización de un recuento diferencial y examen citoquímico del LA y de un cultivo del mismo, obtenido a través de una paracentesis exploradora. ¿Cuándo debe realizarse una paracentesis exploradora?:

- 1) En todos los pacientes cirróticos con ascitis que ingresan al hospital.

- 2) Siempre que un paciente con ascitis presente:
- Signos o síntomas de peritonitis.
 - Signos de infección sistémica.
 - Encefalopatía hepática o deterioro función renal.
 - Hemorragia digestiva.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el recuento de polimorfonucleares (PMN) en el LA. Un recuento de PMN igual o superior a 250/μl, siempre que predominen los PMN, implica un diagnóstico altamente probable de PBE y debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico sin esperar el resultado microbiológico. Un recuento de PMN inferior a 250/μl descarta la PBE. Con la inoculación de una cantidad mínima de 10 ml de LA en 2 frascos de hemocultivo (aerobio y anaerobio) en la cabecera del paciente, y envío sin demora al laboratorio de microbiología, la positividad oscila entre 50 y 70%.

La mayoría de las peritonitis bacterianas en los pacientes cirróticos con ascitis son espontáneas. Sin embargo, el diagnóstico diferencial con la peritonitis bacteriana secundaria (PBS) es muy importante, puesto que la intervención quirúrgica en un paciente con PBE puede deteriorarlo gravemente, mientras que la PBS no suele solucionarse sin un procedimiento quirúrgico. La sospecha de PBS se basa en las características del LA y en la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico inicial. Debe sospecharse la existencia de una PBS cuando coexisten en el examen del LA 2 ó más de los siguientes parámetros:

- [glucosa] < 50 mg/dl
- [proteínas] > 10 g/l
- [LDH] > LDH plasma
- ó
- Varios gérmenes en cultivo LA, tinción de gram LA o en ambos → Ascitis polimicrobiana.

Tratamiento

Comprende tres aspectos: El control hemodinámico, la prevención de complicaciones y el tratamiento antibiótico empírico.

a) *Prevención de complicaciones:*

La PBE se asocia con frecuencia a deterioro de la función hepática y renal. Un 30% de los pacientes con PBE presentan un deterioro de la función renal. Este deterioro es un factor predictivo de elevada mortalidad. La administración iv de albúmina, 1,5 g/kg el primer día y 1 g/kg

el tercer día, previene el deterioro de la función renal y mejora la supervivencia intrahospitalaria en estos pacientes. Se recomienda su uso en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal: niveles basales de BUN > 30 mg/dl y/o creatinina plasmática > 1 mg/dl o niveles séricos de bilirrubina > 4 mg/dl. Es aconsejable además evitar maniobras que favorezcan el deterioro de la función renal: fármacos nefrotóxicos, diuréticos, paracentesis evacuadora.

b) Tratamiento antibiótico empírico

Debe iniciarse de forma inmediata ante un recuento de PMN en el LA igual o superior a 250/ μ l, sin conocer germen. El antibiótico de elección es la cefotaxima en dosis de 2 g/12 h durante un mínimo de 5 días. Otras alternativas eficaces son: ceftazidina, cefonicid, ceftriaxona y amoxicilina - ac clavulánico. Los pacientes con PBE no complicada (sin hemorragia digestiva alta, íleo, insuficiencia renal ni encefalopatía hepática) y que no reciban quinolonas como profilaxis pueden tratarse con ellas por vo: norfloxacino 400 mg/12 h o ciprofloxacino 500 mg/12 h. En los pacientes que reciben quinolonas como profilaxis, no debe modificarse la estrategia terapéutica empírica descrita inicialmente. En estos casos amoxicilina-ácido clavulánico puede ser una alternativa.

La duración del tratamiento antibiótico debe ser 5 días como mínimo, siempre y cuando hayan desaparecido los signos y síntomas locales y sistémicos de infección. No existe consenso sobre la necesidad de establecer la duración del tratamiento antibiótico en función de la normalización del recuento de PMN en el LA, aunque es una medida que parece razonable y ampliamente utilizada.

El tratamiento antibiótico empírico consigue la resolución de la infección en 90% de los casos, y se considera resuelta cuando han desaparecido todos los signos locales y sistémicos asociados a la misma, el recuento de PMN en el LA es inferior a 250/ μ l, el hemograma se ha normalizado y se ha negativizado el cultivo del LA en el caso de que hubiera sido positivo. En los pacientes en los que no se resuelve la infección, la mortalidad es muy elevada aunque se modifique el tratamiento antibiótico adecuadamente. La única forma de mejorar la supervivencia en estos pacientes es detectar la falla de tratamiento de forma precoz, mediante una evaluación clínica periódica y una paracentesis de control 48 h después de iniciado el tratamiento antibiótico para determinar el recuento de PMN.

Ante un fracaso del tratamiento antibiótico debe:

1. Descartarse una PBS.
2. Modificarse el tratamiento antibiótico según antibiograma si existe o empíricamente si no existe, siempre considerando la posibilidad de una PBS.

Profilaxis

Existen metaanálisis que han demostrado que realizar profilaxis de esta complicación tiene una buena relación costo-beneficio y mejora la supervivencia retrasando la indicación de TH.

Debemos distinguir dos subgrupos de pacientes: aquellos con ascitis sin antecedentes de PBE (profilaxis primaria), y aquellos con antecedentes de PBE, en los que se realizará profilaxis secundaria de un nuevo episodio de PBE.

La profilaxis primaria estará claramente indicada sólo en aquellos pacientes con elevado riesgo de presentar un primer episodio de PBE:

- Pacientes cirróticos con hemorragia digestiva (con y sin ascitis).
- Presencia de una concentración de proteínas en el LA < 10 g/l en pacientes con hospitalizaciones prolongadas o en presencia de una bilirrubina mayor de 3 mg/dl y/o un recuento de plaquetas inferior de 90.000/ μ l.
- Pacientes con una concentración de proteínas en LA < 10 g/l en lista de espera para trasplante hepático.

La profilaxis secundaria está indicada en todos los pacientes que hayan presentado un episodio previo de PBE.

¿Qué antibióticos deben emplearse en cada caso?

En los pacientes con hemorragia digestiva los antibióticos de elección son norfloxacino oral o por sonda 400 mg/ 12 h vo o cefotaxima, ciprofloxacino o amoxicilina-ac. clavulánico iv durante 7 días.

En los pacientes con una concentración de proteínas en el LA < 10 g/l en las situaciones antes descritas, el antibiótico de elección es norfloxacino oral en dosis de 400 mg/día de forma permanente mientras exista ascitis. Finalmente, después de un episodio de PBE se recomienda hacer profilaxis continuada con norfloxacino oral 400 mg/día vo mientras el paciente presente ascitis.

Debemos hacer hincapié en tres aspectos importantes:

1. Todo paciente cirrótico con ascitis debe ser sometido a una paracentesis exploradora aunque no tenga signos de infección.
2. Todo paciente que haya presentado un episodio de PBE debe evaluarse para trasplante hepático.

3. Existen metaanálisis que demuestran que la profilaxis de la PBE mejora la supervivencia y tiene buena relación costo-beneficio, si se aplica en pacientes con riesgo elevado de infección.

4. Encefalopatía hepática (EH)

Definición

La EH es un trastorno funcional y reversible del sistema nervioso que aparece en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas. Se produce como consecuencia de la incapacidad del hígado para detoxificar ciertas sustancias con actividad cerebral.

Patogenia

No se conoce la sustancia o sustancias que provocan la alteración de la neurotransmisión en la EH. Sin embargo, se cree que el origen de estas sustancias podría ser intestinal. El paso de estos productos intestinales con toxicidad cerebral se debe a 2 mecanismos: la alteración de la función hepatocelular y la presencia de colaterales porto-sistémicas. Ambos mecanismos permiten que la sangre intestinal llegue al cerebro sin haber sido depurada por el hígado y coexisten en las enfermedades crónicas del hígado.

La aparición de EH en un paciente se debe a la presencia de tres tipos de factores: los factores predisponentes, determinantes y precipitantes. Debe tenerse en cuenta que no todas las alteraciones del sistema nervioso central en estos pacientes indican la existencia de una EH, sino que deben descartarse otras causas de disfunción cerebral.

a) *Factores predisponentes*

La insuficiencia hepatocelular y la presencia de colaterales porto-sistémicas son factores imprescindibles para que se produzca la EH. La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es el paradigma de la exclusividad del primer factor, mientras que en la cirrosis hepática y la anastomosis porto-cava, la derivación de la sangre intestinal por la presencia de colaterales porto-sistémicas parece tener un papel importante.

b) *Factores determinantes*

No se han identificado con claridad los factores determinantes de EH, es decir, la sustancia o sustancias responsables de la alteración en la neurotransmisión. La lista de anomalías y posibles tóxicos cerebrales es amplia. Es probable que el amoníaco sea el factor más impor-

tante en la patogenia de la EH. Existen numerosas evidencias clínicas y biológicas que apoyan esta aseveración. La importancia de su medición en la sangre es discutible. La correlación entre los niveles arteriales de amoníaco y el grado de EH no es buena y clínicamente no es útil. La toxicidad del amoníaco se debe a cambios intracerebrales secundarios a su metabolismo, y sus niveles en la periferia no reflejan con exactitud las alteraciones neuroquímicas.

Los pacientes con cirrosis avanzada tienen un patrón del aminoácido plasmático característico, consistente en un descenso de los aminoácidos ramificados (valina, leucina, isoleucina) y un incremento de los aromáticos (tirosina, fenilalanina, triptófano). Este desequilibrio favorecería la entrada al cerebro de aminoácidos aromáticos que favorecería la producción de neurotransmisores falsos con acción inhibitoria, tales como la octopamina y betafenilalanina. La ausencia de un efecto terapéutico claro de los aminoácidos ramificados y los resultados contradictorios con diferentes dosis de octopamina cuestionan esta teoría.

Manifestaciones clínicas

La EH aguda o subaguda es la que aparece de forma brusca o de manera subaguda en el curso de una semana.

La EH aguda o subaguda recurrente se caracteriza por la aparición de episodios muy ocasionales de duración o intensidad variables, pero con normalidad absoluta en los intervalos.

La EH recidivante se caracteriza por episodios sucesivos durante meses o años, aunque con medidas adecuadas pueden ser reversibles y controlables.

La EH crónica es permanente; tiene una evolución de curso oscilante en intensidad, habitualmente es progresiva e irreversible sin intervalos libres de signos o síntomas de EH. Este tipo de EH suele presentarse en pacientes con una cirrosis hepática y un elevado grado de anastomosis portosistémicas, ya sean espontáneas o quirúrgicas (shunt portocava).

La EH latente es sólo detectable mediante exploraciones complementarias.

- a) Clasificación de la EH (Tabla 1).
- b) Hallazgos al examen físico:
 1. Flapping tremor o asterixis.
 2. Disfunción neuromuscular que se manifiesta por dificultad para coordinar diversos grupos musculares y cambios en el tono muscular (rigidez, a veces en rueda dentada).

Tabla 1. Grados de encefalopatía hepática

	Estado Mental	Flapping
Grado I	Euforia-depresión Bradipsiquia Trastornos del lenguaje Inversión del ritmo del sueño	Discreto
Grado II	Acentuación del grado I Somnolencia Comportamiento inadecuado	Evidente
Grado III	Pérdida de conciencia (respuesta a estímulos intensos) Lenguaje incoherente	Presente
Grado IV	Coma profundo	Ausente

3. Hiperreflexia y en fases más avanzadas convulsiones (focales o generalizadas) y posturas de descerebración.
4. Hiperventilación.
5. Muy ocasionalmente fetor hepático.
6. Una manifestación infrecuente es la paraparesia espástica secundaria a desmielización de la médula espinal.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EH es fundamentalmente clínico. Existen exploraciones complementarias de ayuda como:

1. EEG (electroencefalograma): Las alteraciones observadas no son específicas. Se caracterizan por una lentificación difusa de todo el trazado. De ondas alfa (8,13 ciclos/seg) pasa a ritmos theta (5-7 ciclos/seg) y en fases avanzadas a ondas de mayor amplitud y menor frecuencia llamadas ondas delta.
3. Pruebas psicométricas, que incluyen la exploración de la disgrafía y el test de conexión numérica, en el que el explorador mide el tiempo que tarda el paciente en unir correlativamente mediante trazos una serie de números distribuidos al azar.
4. Determinación en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) de las distintas sustancias implicadas en la patogenia. Determinaciones no útiles en el diagnóstico y seguimiento de la EH. Con grandes limitaciones tiene alguna importancia la amonemia y la glutamina en líquido cefalorraquídeo.

Hallazgos anátomo-patológicos

La EH es un trastorno fundamentalmente funcional del SNC y, por tanto, no existen alteraciones anatómicas importantes ni características.

En la EH de la hepatitis fulminante, la lesión más comúnmente observada es el edema cerebral. En las hepatopatías crónicas que cursan con episodios frecuentes de EH suele observarse un aumento en el número y tamaño de los astrocitos protoplasmáticos.

Pronóstico

1. La EH es siempre un índice de insuficiencia hepatocelular grave.
 - El pronóstico a corto plazo no es el mismo en todos los casos, depende del factor patogénico predominante.
 - La EH de la IHAG y la EH aguda espontánea del cirrótico son las que implican un peor pronóstico (mortalidad del 50% a los 6 meses).
 - En la EH con factor precipitante evidenciable, el pronóstico inmediato está en relación con la naturaleza de aquel factor.
 - La EH crónica es la de mejor pronóstico a corto plazo aunque muy invalidante.

Tratamiento

Son innumerables los tratamientos propuestos para la EH. Este hecho es una evidencia de la multiplicidad de factores patogénicos que se consideran, por una parte, y del desconocimiento de los mecanismos íntimos del daño cerebral, por otra. Como norma general, la conducta terapéutica es la misma que en cualquier paciente con disminución del nivel de conciencia. En los episodios de EH se aconseja adoptar las siguientes medidas generales:

1. *Identificación del factor precipitante.* La insuficiencia hepatocelular y la presencia de colaterales portosistémicas son factores predisponentes o necesarios para que se produzca la EH. Sin embargo, lo habitual es que factores precipitantes exógenos desencadenen la EH. Por ello el tratamiento de la EH se inicia con la identificación y manejo de los posibles factores desencadenantes, los más frecuentes son: hemorragia digestiva alta, transgresiones dietéticas, estreñimiento, insuficiencia renal, alteraciones hidroelectrolíticas, infecciones y sedantes.
2. *Suspensión temporal de diuréticos.*
3. *Dieta hipoproteica:* Deberá establecerse en episodios agudos de EH para ir aumentando el aporte proteico de forma paralela a la mejoría del paciente hasta los límites tolerados, que por lo general, en las formas crónicas, es de alrededor de 40-50 g/día.

4. *Lavado intestinal*. El lavado intestinal tiene como finalidad evacuar restos fecales retenidos o restos de sangre en el caso de la hemorragia digestiva. Se aconsejan enemas con 2 litros de agua con 100 cc lactulosa una vez y máximo dos veces.
5. *Administración de fármacos que disminuyan la flora colónica*. Entre estos fármacos destacamos:
 - a) La *lactulosa*, disacárido cuya disacaridasa, necesaria para su metabolismo, no la posee el organismo. En el colon es hidrolizado por las bacterias. No se conoce el mecanismo de acción en la EH. Actúa como laxante osmótico, al llegar intacta al colon, donde por acción de la flora sacarolítica se desdobra, produciéndose ácido láctico que provoca acidificación en la luz intestinal. Este descenso de pH del lumen del colon disminuye la absorción y aumenta la excreción fecal del amoníaco. Se usa en dosis de 30 cc/6 h y el objetivo es lograr 2-3 deposiciones pastosas al día.
 - b) *Neomicina*, antibiótico no absorbible que disminuye la flora intestinal. La dosis es 1 g/6 h, reduciéndola progresivamente. Hasta 10% de la neomicina se absorbe y es un antibiótico aminoglicósido, por lo que los tratamientos prolongados tienen como principal inconveniente la oto y nefrotoxicidad, la atrofia de las vellosidades intestinales con la malabsorción consiguiente y la posible infección secundaria por gérmenes resistentes. Se recomienda no prescribirla en un paciente hepatópata con compromiso renal ni administrarla más de 10 días.

Para concluir debemos recordar que:

1. Un paciente en EH es un ser humano grave que puede recuperar totalmente sus funciones cerebrales. La familia está impactada al ver a su ser querido en estas condiciones.
2. Hidratar adecuadamente.
3. Si EH grado II a III colocar una sonda nasogástrica.
4. En EH grado III intubar profilácticamente para evitar la aspiración bronquial.

Referencias

- 1.- García-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726-48.
- 2.- Moore K, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis:

- Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.
- 3.- Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatology* 2000; 32: 142-53.
 - 4.- Laffi G, Gentilini P, Romanelli R, La Villa G. Is the use of albumin of value in the treatment of ascites in cirrhosis?. The case in favour. *Dig Liver Dis* 2003;35:660-3.
 - 5.- Burroughs A. Is the use of albumin of value in cirrhosis ? The case not so in favour, or is there an alternative? *Dig Liver Dis* 2003; 35: 664-7.
 - 6.- Arroyo V, Colmenero J. Use of albumin in the management of patients with decompensated cirrhosis. An independent verdict. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 668-72.
 - 7.- Cárdenas A, Ginès P. Therapy insight : management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:338-48.
 - 8.- Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-27.
 - 9.- Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006; 43: 385-94.
 - 10.- Butterworth R. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatology* 2000;32 (Suppl. 1): 171-80.

— HEPATOTOXICIDAD POR DROGAS —

DR. JUAN CARLOS GLASINOVIC RADIC

Las drogas son una causa importante de daño hepático. En efecto, han sido reportadas cerca de mil drogas, toxinas y hierbas. Las drogas son responsables de 20-40% de los casos de daño hepático fulminante. El daño hepático inducido por fármacos es el motivo más frecuente del retiro del mercado de una droga ya aprobada para su uso habitual. La alerta en la identificación oportuna del daño hepático asociado es esencial, puesto que si la droga es discontinuada, disminuye la gravedad de la hepatotoxicidad. Los medicamentos producen una amplia variedad de síndromes clínicos y alteraciones histopatológicas que simulan cualquiera de las enfermedades hepatobiliares, desde un aumento asintomático de enzimas hepáticas a daño hepático fulminante. Por otro lado, un mismo agente puede producir distintos síndromes clínico-patológicos. El conocimiento de los agentes más corrientemente implicados y un alto índice de sospecha son esenciales para el diagnóstico.

Epidemiología

- Los medicamentos son causa importante de daño hepático grave en viejos.
 - 10% de los casos de hepatitis grave que requieren hospitalización.
 - Un tercio de los casos de daño hepático agudo
 - La mitad de los casos de hepatitis en pacientes sobre 50 años.
- La incidencia global es del orden de 1 por 10.000 a 1 por 100.000 personas expuestas. La frecuencia puede ser más alta para algunos agentes como la isoniacida (2%).

Mecanismos de toxicidad

1. **Toxicidad directa:** Los tóxicos directos o intrínsecos, producen daño hepático regularmente en los individuos expuestos a una dosis suficiente, después de un período de latencia corto y las lesiones son reproducibles en animales de experimentación. En este grupo se incluyen agentes químicos a los que el paciente se expone accidentalmente, como por ejemplo el fósforo, insecticidas o plaguicidas, pero

también setas venenosas, drogas ilegales y otros. De los medicamentos que han sido incriminados en casos de hepatotoxicidad, sólo unos pocos son tóxicos directos y el más importante, por ser de uso muy frecuente, es el paracetamol, que es inofensivo a las dosis habituales (hasta 4-6 comprimidos por día), pero que actúa como tóxico directo para el hígado si se toma de una vez una cantidad importante.

2. **Idiosincrasia:** En la hepatotoxicidad por idiosincrasia o indirecta, el daño es impredecible y ocurre rara vez e independiente de la dosis en quienes reciben el medicamento. Se piensa que este fenómeno se debe a una variabilidad genética de las isoenzimas del citocromo P-450. Ello determinaría la ausencia de metabolismo de un precursor determinado, o la producción excesiva de metabolitos tóxicos, capaces de dañar los hepatocitos, la excreción biliar o las estructuras vasculares del hígado, causando los diferentes cuadros clínicos. Entre los tóxicos hepáticos impredecibles se incluyen la mayoría de los medicamentos, que habitualmente son inofensivos y únicamente son tóxicos para algunos pacientes (generalmente en un paciente por cada 10.000 o más que tomarían el medicamento). Los fármacos responsables con mayor frecuencia son antibióticos y anti-inflamatorios ya que son los de mayor consumo.

Factores individuales de riesgo

- **Edad:** Más frecuentes en adultos que en niños. Más frecuente en mayores de 40 años. Gravedad que aumenta con la edad. Los ancianos son más susceptibles a la toxicidad del paracetamol, halotano, isoniácida, amoxicilina-ácido clavulánico. Los jóvenes a salicilatos y ácido valproico.
- **Género:** Mujeres están más expuestas que los hombres a hepatitis por medicamentos. En particular, halotano, nitrofurantoína, sulindaco. Hombres, amoxicilina-ácido clavulánico.
- **Factores genéticos:** Predisposición a enfermedad hepática inducida por medicamentos. Fuerte asociación entre algunas formas de enfermedad hepática inducida por medicamentos y HLA.
- **Historia previa:** Una historia previa de reacciones adversas a drogas, tiende a aumentar el riesgo de reacciones adversas para la misma droga y a otros agentes. Una reacción previa a la misma droga es el mayor factor predisponente a la gravedad del daño hepático resultante.

- **Exposición concomitante a otros agentes:** Los pacientes que toman varias drogas están más expuestos a reacciones adversas. Esto se debe en parte a la facilitación del metabolismo mediado por el citocromo P450 de una segunda droga a su metabolito tóxico. La ingestión crónica excesiva de alcohol disminuye la dosis necesaria para la hepatotoxicidad por acetaminofeno y favorece su severidad. Aumenta el riesgo y la gravedad de hepatitis por isoniazida. Predispone a la fibrosis hepática inducida por metotrexato.
- **Estado nutricional:** La obesidad está fuertemente asociada con el riesgo de hepatitis por halotano. El ayuno predispone a la hepatotoxicidad por acetaminofeno.
- **Enfermedad hepática preexistente:** En general, las enfermedades hepáticas no predisponen a reacciones adversas hepáticas. La hepatitis C favorece el daño por ibuprofeno, ritonavir, flutamida. La existencia de enfermedad hepática preexistente es un determinante crítico del riesgo de fibrosis hepática inducida por metotrexato.

Manifestaciones clínicas de la hepatotoxicidad

- Se requiere de un elevado grado de sospecha por parte del médico y el antecedente debe siempre buscarse dirigidamente.
- La mayoría de las veces el diagnóstico se plantea frente a un cuadro agudo o sub-agudo relacionado con la ingesta de fármacos aún cuando el concepto también abarca el contacto con tóxicos ambientales. Sus síntomas son indistinguibles de los que se presentan en un daño hepático agudo de cualquier etiología y puede adoptar cualquier forma de presentación, desde una ictericia silenciosa a una insuficiencia hepática aguda grave.
- Por esta razón es extremadamente importante insistir en que *frente a ausencia de etiología conocida, se tenga siempre presente la posibilidad de daño tóxico y debe insistirse en el valor de la anamnesis.*
- Ocasionalmente es posible sospecharlo por el hallazgo inesperado de una *eosinofilia* en el hemograma o por predominio de los niveles plasmáticos de algunas enzimas (patrón "hepatítico" o "colestásico" en el laboratorio hepático).
- En otras oportunidades, la presencia de un rash urticarial u otras manifestaciones de hipersensibilidad en el contexto de uso de drogas, pueden sugerir el diagnóstico. Se debe tener presente que

algunos virus pueden también provocar manifestaciones cutáneas y articulares.

Drogas que se han asociado a insuficiencia hepática aguda

- Ácido valproico, halotano, amoxicilina -ác. clavulánico, hidroxiclороquina, cocaína, isofluorano, diclofenaco, isoniazida, extasis, ketoconazol, fenitoína, nimesulida, flutamida, paracetamol, propiltiouracilo, sulfas.

Diagnóstico de la hepatotoxicidad

- No hay marcadores específicos de esta clase de daño hepático; la asignación de causalidad es en ocasiones difícil y está basada por aspectos circunstanciales como la coincidencia entre el consumo o contacto con el cuadro clínico.
- A veces es necesario precisar el diagnóstico efectuando una biopsia hepática. Este examen permite descartar otras etiologías. Por ello es importante manejar algunos conceptos de la histología del daño hepático por drogas.

Histología del daño hepático agudo por drogas

Las formas que adopta el daño histológico son variadas y en general inespecíficas. Las más frecuentes son las siguientes: 1) Necrosis hepatocelular. Puede comprometer diferentes zonas del acino, más comúnmente la zona tres; 2) Colestasia, con presencia de trombos biliares; 3) Infiltración grasa, que habitualmente adopta la forma de grasa; 4) Un hallazgo menos frecuente es la presencia de granulomas y/o de eosinófilos intralobulillares.

- Tanto halotano como isoniácida y paracetamol producen necrosis de la zona tres. La esteatosis microvesicular es propia del uso de tetraciclina o ácido valproico. La colestasia exudativa con componente inflamatorio portal se observa en casos de idiosincrasia por clorpromazina. Los trombos biliares con poco componente exudativo, son propios de los esteroides, particularmente de los estrogénicos. El daño por quinidina y alopurinol se manifiesta generalmente por la presencia de granulomas.
- Estos ejemplos demuestran que la histología es más bien inespecífica y por lo tanto no muy útil como método de diagnóstico

aunque ayuda a clasificar el daño. Puede servir en los casos en los que la responsabilidad de un fármaco no ha sido bien precisada y éste no puede ser fácilmente suprimido. También es de utilidad cuando se sospecha la instalación de un daño hepático crónico.

- Muchos medicamentos afectan la función hepática de diversas formas. Esto explica que en las listas de medicamentos hepatotóxicos, la misma droga puede aparecer citada varias veces. Necesariamente cualquier lista que se confeccione es incompleta.

Paracetamol: Un ejemplo representativo de hepatotoxicidad

- Provoca daño hepático agudo con necrosis en la zona 3 del acino hepático.
- Este daño es de tipo intrínseco y se produce siempre al ingerir más de 8-10 gramos en una dosis. Esto puede suceder por error o por intento de suicidio.
- La dosis terapéutica es 10 veces menor que la tóxica en condiciones normales, de modo que el riesgo de su uso habitual es bajo.
- Esto se explica porque en dosis terapéuticas, la mayor parte del paracetamol se metaboliza directamente a conjugados en Fase II y sólo una pequeña proporción ingresa a reacciones de Fase I con formación de metabolitos reactivos. El glutatión desempeña un rol fundamental en la defensa del organismo frente a la aparición de los metabolitos electrofílicos, ya que los conjuga transformándolos en inertes.
- En circunstancias especiales el consumo de dosis menores, hasta de 2 gramos en una dosis, provoca daño en individuos que tienen una inducción previa de su citocromo P450, lo que puede ocurrir por ejemplo en alcohólicos. El etanol induce el sistema oxidante microsomal y se produce proporcionalmente una mayor probabilidad de reacciones de Fase I con formación de metabolitos reactivos. Además, el etanol depleta los depósitos de GSH (glutatión), así su disponibilidad disminuye y se favorece el daño estructural mediante la unión covalente de los metabolitos reactivos a macromoléculas.
- La forma de impedir daño por paracetamol, es actuando a dos niveles:
 - Se puede inhibir el citocromo P450: la cimetidina se ha demostrado efectiva en este sentido, pero debe ser usada preferentemente antes de la ingesta de paracetamol.

- Se puede aportar GSH en exceso: administrar N-acetilcisteína que es un precursor de GSH. Se recomienda una dosis de impregnación de 140 mg/kg seguida de 70 mg/kg cada 4 horas hasta que los niveles plasmáticos de paracetamol desciendan por debajo del nivel crítico. La n-acetil-cisteína debe administrarse en forma precoz, no más tarde de 10 horas después de la ingestión del fármaco, y si es posible antes de transcurridas 12 horas.
- Es útil determinar la concentración plasmática de paracetamol y el tiempo transcurrido desde su ingestión para determinar la probabilidad y la intensidad del daño hepático eventual. Para asegurar que no va a producirse daño hepático, los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas de su ingestión (antes no es valorable) deben ser inferiores a 150 ug/ml. Como su vida media plasmática es de aproximadamente 4 horas, sus niveles plasmáticos deberán ser inferiores de 75 ug/ml a las 8 horas y de 37,5 ug/ml a las 12 horas. Niveles superiores de 48 ug/ml a las 12 h son de mal pronóstico.

Tratamiento del daño hepático agudo por drogas

- No existe tratamiento específico en cada caso para esta condición, con excepción del paracetamol. La forma más eficaz de impedir la hepatotoxicidad es la prevención mediante el uso racional de medicamentos y utilizando con prudencia aquellos que con mayor frecuencia producen reacciones de idiosincrasia. Estas precauciones son particularmente importantes cuando se está administrando alguna otra droga con capacidad inductora.
- Existen medidas generales útiles que deben ser adoptadas:
 1. Supresión de los medicamentos sospechosos.
 2. Búsqueda sistemática y supresión de otros potenciales inductores enzimáticos.
 3. Seguimiento de laboratorio, mediante los exámenes que sean pertinentes.
 4. Biopsia hepática, cuando las anomalías persisten después de seis meses.

Recomendaciones finales

Antes de recetar: *prudencia*.

- ¿El paciente ha recibido antes el medicamento a indicar u otros de estructura química similar? ¿Hubo alguna reacción adversa? ¿El

paciente ha experimentado alguna vez reacciones adversas o de hepatotoxicidad con algún otro medicamento?.

- ¿Ha tenido enfermedades hepáticas previas? ¿Su etiología ha sido demostrada? ¿Hubo aspectos atípicos o no aclarados?.

Después de recetar: *advertencia*.

- Información sobre reacciones adversas posibles.
- Necesidad de controles clínicos y de laboratorio para su detección oportuna.

Frente a paciente con enfermedad hepática: *sospecha*.

- ¿Qué medicamentos ha estado recibiendo? ¿Desde cuándo?
- ¿Qué asociaciones de medicamentos? ¿Con qué relaciones cronológicas?
- ¿Existen factores individuales de riesgo?

Referencias

- 1.- Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349: 474-85.
- 2.- Navarro V, Senior J. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2006; 354: 731-9.
- 3.- Lucena M, Camargo R, Andrade R, et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. Hepatology 2001; 33: 123-30.
- 4.- Benichou C. Criteria of drug induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol 1990; 11: 272-6.
- 5.- Zimmerman H. Drug-induced liver disease. En Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, eds. Schiff's Diseases of the Liver. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; págs 973-1064.
- 6.- US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research www.fda.gov/default.htm (Conexión 12-5-08).

— ENFERMEDADES METABÓLICAS — DEL HÍGADO

DR. RODRIGO ZAPATA LARRAÍN

Las enfermedades metabólicas del hígado (EMH) corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, que se pueden manifestar a diferentes edades y con una amplia gama de manifestaciones hepáticas y extrahepáticas. Algunas enfermedades metabólicas originadas fuera del hígado también pueden afectar al hígado secundariamente y eventualmente requerir incluso de un trasplante hepático (Tabla 1).

Las EMH pueden debutar precozmente como una falla hepática fulminante en un lactante o adolescente o presentarse más tardíamente como una cirrosis o hepatocarcinoma en un anciano.

En EE.UU., aproximadamente el 20% de los trasplantes hepáticos pediátricos son realizados a consecuencia de complicaciones de EMH y alrededor del 5% de los trasplantes hepáticos en adultos son debidos a una EMH.

En este capítulo, incluiremos sólo las siguientes patologías:

1. Déficit de α -1 Antitripsina.
2. Porfirias hepáticas.
3. Hemocromatosis.
4. Enfermedad de Wilson.
5. Fibrosis quística.

Déficit de alfa-1 antitripsina (α -1-AT)

Definición y concepto

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva con expresión co-dominante, frecuente en la población caucásica, especialmente aquella de origen nor-europeo. La α -1-AT es un inhibidor de la familia de proteasas séricas (tripsina, quimotripsina, cathepsina G, proteinasa 3 y principalmente la elastasa) presentes normalmente en los neutrófilos y cuya principal función es la inactivación de enzimas proteolíticas secretadas en exudados inflamatorios. Su ausencia determina daño celular progresivo por predominio de la actividad de enzimas proteolíticas que se asocia a daño hepático y en algunos casos a enfisema pulmonar.

Tabla 1. Enfermedades metabólicas y genéticas misceláneas que pueden requerir de trasplante hepático (TxH)

1. Defecto metabólico primario en el hígado	a) TxH se realiza por complicaciones hepáticas:	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Wilson - Déficit alfa-1-Antitripsina - Tirosinemia hereditaria tipo 1 - Glucogenosis tipo I y IV - Galactosemia - Enfermedad de Byler (PFIC1) - Síndrome de Alagille - Hemocromatosis neonatal
	b) TxH se realiza por complicaciones extra-hepáticas	<ul style="list-style-type: none"> - Polineuropatía familiar amiloidótica - Hiperoxaluria familiar tipo I - Hipercolesterolemia familiar
2. Defecto primario extrahepático	a) Enfermedad hepática puede recurrir post TxH	<ul style="list-style-type: none"> - Defectos de ciclo de la urea - Hemofilia - Hemocromatosis - Enfermedad de Goucher
	b) El TxH cura el componente hepático de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> - Protoporfiria eritropoyética - Esteatohepatitis no alcohólica - Fibrosis quística

Epidemiología

Alteración metabólica hepática frecuente. En población norteamericana y nor-europea la incidencia de la mutación homocigota se observa en 1/1.600 a 1/2.000 nacidos vivos. Sólo en EE.UU se estima que existen unos 100.000 pacientes. A pesar de su alta prevalencia, solamente 10-15% de los pacientes con el fenotipo PiZZ (homocigoto) desarrolla una enfermedad hepática significativa.

Etiopatogenia

La α -1-AT es sintetizada casi exclusivamente en el hígado y el gen responsable se ubica en el cromosoma 14q31-32.3. En humanos, los productos génicos variantes se distinguen por métodos electroforéticos y agrupan de acuerdo a la clasificación fenotípica Pi ("Protease inhibitor") y se asigna además una letra del alfabeto (de la A a la Z) para cada grupo de variantes alélicas. La forma alélica normal se denomina PiMM. La forma patológica más frecuente que determina enfermedad hepática y pulmonar es la variante PiZZ, aunque existen muchas otras variantes estructurales de la α -1-AT (más de 75 variantes alélicas) con menor importancia fisiopatológica. El nivel de actividad plasmática de α -1-AT en sujetos PiZZ es menor del 15% de la actividad normal. La α -1-AT es producida en el retículo endoplásmico rugo-

so del hepatocito y transferido por secreción al Golgi. En pacientes con formas alélicas mutantes se retiene y acumula la proteína polimerizada tóxica en el retículo endoplásmico de los hepatocitos determinando daño celular por desbalance proteolítico.

Clinica

La forma de presentación más frecuente corresponde a la ictericia neonatal y elevación de transaminasas. En los recién nacidos con la variante PiZZ, entre 8-12% presentan colestasia y hasta 50% de estos lactantes tendrán elevación generalmente asintomática de transaminasas. Este cuadro corresponde a la segunda causa más frecuente de colestasia neonatal, después de la atresia biliar. El cuadro colestásico se inicia entre las 2 semanas y los 4 meses de edad y se resuelve a los 6 a 12 meses de vida. Un pequeño grupo de estos pacientes (< 10%) pueden progresar a cirrosis de la infancia o hepatitis fulminante.

En otros pacientes persiste la elevación asintomática de transaminasas durante muchos años. Alrededor del 10% de los portadores de la forma homocigota del déficit de α -1-AT progresa con los años a un daño hepático crónico (en promedio a los 40 años) con grados variables de cirrosis, hipertensión portal y eventualmente hepatocarcinoma debido a una ductopenia intrahepática progresiva que puede requerir de trasplante hepático.

Alrededor del 5-10% de los pacientes presentarán compromiso pulmonar, que se expresa como enfisema pulmonar en el adulto.

Al examen físico lo único relevante puede ser la hepatoesplenomegalia y, en niños más grandes, algunos signos de hipertensión portal (ascitis y circulación colateral).

El consumo de alcohol, drogas hepatotóxicas o simultaneidad con otras hepatopatías (esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, sobrecarga de hierro, etc) aumenta la incidencia de cirrosis.

Diagnóstico

El diagnóstico debe realizarse en base al análisis de fenotipo y no sólo por el nivel plasmático de α -1-AT. Deben descartarse otras causas de daño hepático (viral, drogas, etc). El diagnóstico se plantea frente a la sospecha clínica y con ayuda de exámenes complementarios de laboratorio que incluyen:

- Nivel sérico de α -1-AT < 25% del límite normal. En casos de estados inflamatorios sistémicos puede elevarse aún en pacientes con déficit de α -1-AT.
- Electroforesis de proteínas con disminución del nivel de α -1-globulina.

- Inmunofijación y análisis de fenotipo.
- Biopsia hepática: Útil en homocigotos observando gránulos PAS positivos, diastasa resistentes, presentes en el retículo endoplásmico del citoplasma de los hepatocitos con distribución preferente periportal. Esto corresponde al material proteico no secretado. La tinción con inmunoperoxidasa también puede confirmar estos gránulos proteicos. En niños habitualmente hay colestasia con cambios inflamatorios variables y/o esteatosis. En adultos puede haber progresión a una hepatitis crónica activa o cirrosis. No es claro el por qué algunos pacientes desarrollan daño hepático y otros permanecen asintomáticos con daño mínimo o ausente.

Tratamiento

El tratamiento es inicialmente de soporte. Evitar el tabaco para retrasar la aparición del enfisema. Parece razonable mantener la lactancia materna hasta el año de vida para disminuir las manifestaciones colestásicas y en algunos casos puede asociarse el uso de ácido ursodeoxicólico oral. Otras terapias se están investigando incluyendo terapias génicas.

En pacientes con daño hepático avanzado la alternativa es el trasplante hepático ortotópico que además permite corregir el defecto metabólico, pues el paciente adquiere el fenotipo del donante y alcanza niveles plasmáticos normales de α -1-AT.

El uso de terapias de reemplazo con α -1-AT recombinante intravenoso o intratraqueal está disponible y aprobado por la FDA en pacientes con enfermedad pulmonar establecida, sin embargo, no tiene utilidad en prevenir enfermedad hepática. El trasplante pulmonar es una opción en pacientes con enfisema severo.

Porfirias hepáticas

Definición y concepto

Grupo de enfermedades metabólicas causadas por deficiencias genéticas (o adquiridas) de enzimas que participan en las vías biosintéticas del grupo heme. La molécula heme es sintetizada principalmente en la médula ósea (75-80%) y en el hígado (15-20%) y es un componente esencial de variadas proteínas incluyendo: hemoglobina, mioglobina, citocromos P450 y transportadores de electrones.

Los intermediarios en la formación del heme se denominan porfirinas y no tienen efectos fisiológicos conocidos, sin embargo, su

acumulación y excreción excesiva se asocia a enfermedades clínicas características.

Existen 8 pasos enzimáticos en la vía sintética del heme y la deficiencia en cualquier paso, con excepción del primero, determina una forma específica de porfiria (Figura 1). Las porfirinas y sus precursores son excretados en la orina o deposiciones dependiendo de su solubilidad. Los precursores de las porfirinas son todos excretables por la orina. La coproporfirina se excreta tanto en orina como deposiciones por tener una solubilidad intermedia. La uroporfirina (muy hidrosoluble) se excreta por la orina. La protoporfirina (no hidrosoluble) se excreta sólo por la bilis y las deposiciones.

Clasificación

Existen siete variedades de porfirias, dependiendo de la enzima alterada (Figura 1) y se pueden clasificar de acuerdo al sitio más importante de producción de la porfirina o sus precursores (porfirias hepáticas o eritropoyéticas) o de acuerdo a sus características clínicas (porfirias agudas o cutáneas) (Tabla 2).

Las porfirias eritropoyéticas son la PE y PP.

Las porfirias hepáticas incluyen a la PAI, CP, PVG, Ala-D-Porfiria y la PCT. Las primeras cuatro variedades presentan crisis agudas típicas. Cada variedad a su vez se caracteriza por la excreción aumentada y acumulación de una determinada porfirina y por un cuadro clínico típico.

Las porfirias cutáneas por su parte incluyen a la PCT, PE, PVG y la PP.

Epidemiología

La incidencia de las porfirias varía según el área geográfica y se observa en 0,5-10 casos por 100.000 habitantes. La PCT es la más frecuente y generalmente se manifiesta después de los 20 años de edad. Puede ser heredada en forma autosómica dominante aunque más frecuentemente es adquirida. La PAI es la más frecuente de las porfirias agudas, siendo autosómica dominante con penetrancia incompleta.

Etiopatogenia

Los mecanismos que explican los síntomas no están del todo aclarados, sin embargo, se sabe que los niveles elevados de porfirinas tendrían efectos citotóxicos en tejidos neurales y cutáneos.

Las porfirinas producen radicales libres cuando se exponen a luz

ultravioleta (UV ~ 400 nm), y por ello determinan daño cutáneo en áreas de mayor exposición solar, resultando en las porfirias cutáneas. En cambio los precursores de porfirinas (Ej. ALA y PBG) se asocian a los síntomas neurológicos de las porfirias hepáticas agudas.

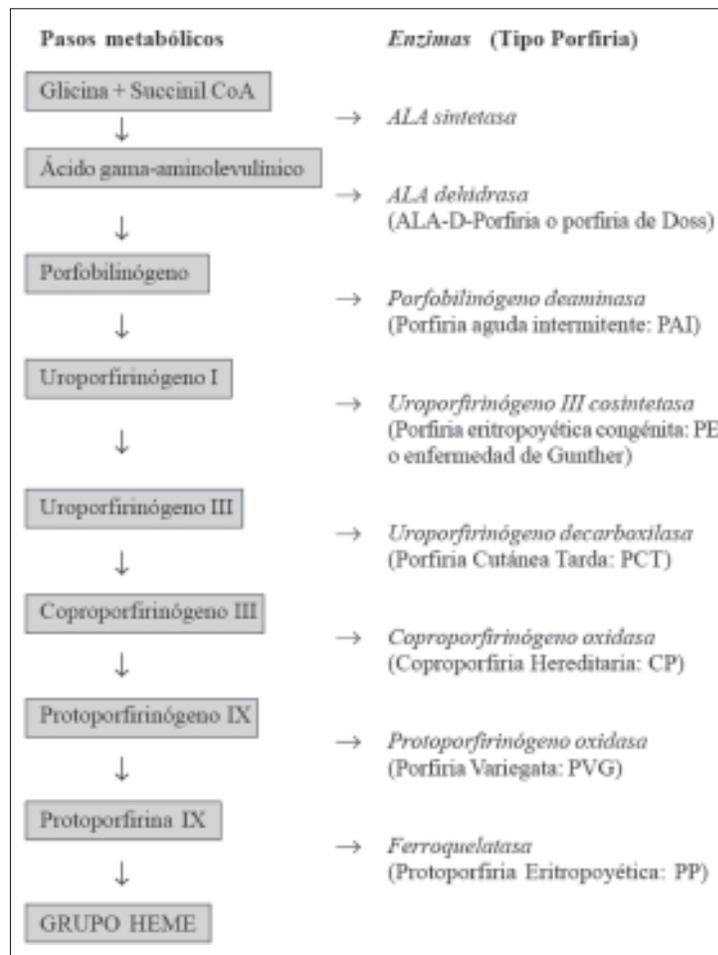


Figura 1. Vías metabólicas del grupo heme y las diferentes porfirias.

Tabla 2. Tipos de porfirias, herencia y forma de presentación

Tipo Porfiria	Herencia	Alteración	Forma de Presentación
Porfiria eritropoyética congénita (PE)	Recesiva	Células eritroides	Fotosensibilidad severa y hemólisis
Porfiria cutánea tarda (PCT)	Dominante	Hígado	Fragilidad cutánea y enfermedad crónica hepática
Porfiria aguda intermitente (PAI)	Dominante	Hígado	Ataques agudos
Coproporfiria hereditaria (CP)	Dominante	Hígado	Ataques agudos y problemas cutáneos
ALA-D porfiria	Recesiva	Hígado	Ataques agudos y neuropatía crónica
Porfiria variegata (PVG)	Dominante	Hígado	Ataques agudos y fragilidad cutánea
Protoporfiria eritropoyética (PP)	Dominante	Células eritroides	Fotosensibilidad y enfermedad hepática crónica

Clinica

Las porfirias eritropoyética y porfirias hepáticas crónicas se acompañan de fotosensibilidad cutánea y no presentan síntomas neurológicos (Tabla 2).

Las porfirias hepáticas agudas (PAI, CP, PVG y la Ala- D-porfiria) se caracterizan por sus síntomas neurológicos (Tabla 2). Las tres primeras se heredan por mecanismos autosómicos dominantes y la ALA-D-porfiria es autosómica recesiva. El 80% de los pacientes con crisis agudas son mujeres (18-45 años de edad). Los síntomas generalmente se inician después de la pubertad, siendo más frecuentes alrededor del período de la menstruación. Los anticonceptivos orales tienden a reducir el riesgo de estas crisis. Las crisis se caracterizan por ataques recurrentes e intensos que se inician con ansiedad e insomnio y son seguidas de síntomas neuroviscerales (dolor abdominal con náuseas, vómitos y constipación), alteraciones neurológicas (neuropatía periférica ocasionalmente con compromiso de pares craneales, paresia o parálisis ascendente o incluso cuadriplejia) y alteraciones neuropsiquiátricas (ansiedad, depresión, psicosis aguda, confusión, alucinaciones, convulsiones y coma). El dolor abdominal es causado por neuropatía periférica y se observa en 85-95% de la porfirias agudas hepáticas (Tabla 3).

Los episodios agudos pueden ser precipitados por factores que estimulen al sistema hepático P450 (alcohol, tabaco y algunos medica-

Tabla 3. Síntomas más frecuentes en las porfirias hepáticas agudas

Dolor abdominal	85-95%
Vómitos	43-88%
Constipación	48-84%
Debilidad muscular	42-60%
Síntomas mentales	40-58%
Dolor extremidades, cervical, torácico	50-52%
Hipertensión	36-54%
Taquicardia	28-80%
Convulsiones	10-20%
Pérdida sensitiva	9-38%
Fiebre	9-37%
Parálisis respiratoria	5-12%
Diarrea	5-12%

mentos como barbitúricos, sulfas, griseofulvina, cloroquina, corticoides y hormonas sexuales). Las crisis también pueden ocurrir frente a cambios hormonales (embarazo o premenstrual) o sin mediar factor precipitante alguno. Durante las crisis, grandes cantidades de precursores porfirínicos incoloros (porfobilinógeno y ácido aminolevulínico) son excretados por la orina y al contacto con el aire y la luz, la orina cambia de coloración a oscuro/negro (ambar) por la conversión no enzimática a porfobilina y otros pigmentos (reacción de Watson Schwartz positiva).

La PAI nunca presenta síntomas cutáneos. A su vez, la asociación de dolor abdominal y síntomas cutáneos sugiere PVG y menos frecuentemente CP.

Las porfirias cutáneas incluyen a la PCT, PE, PVG y la PP. Ellas se caracterizan por el depósito excesivo de porfirinas y porfirinógenos en las paredes capilares dérmicas superficiales y en la zona de la membrana basal. Al absorber luz en el rango 400-410 nm se producen moléculas reactivas que producen daño tisular mediante peroxidación de membranas lipídicas, reacciones de radicales libres, activación de complemento y peroxidación de membranas lisosomales. El daño lisosomal y de las mitocondrias son los principales mecanismos de daño celular en este tipo de porfirias. Las lesiones cutáneas más frecuentes son las vesículas y las bulas. Estas lesiones ocurren en sitios de exposición a la luz y son secundarias a fragilidad cutánea. La formación repetida de estas lesiones y su infección puede condicionar daño significativo. Estos pacientes habitualmente no presentan síntomas neurológicos o son mínimos.

La PP y la PCT son las dos porfirias que pueden producir enfermedad hepática significativa. En la primera probablemente el depósito de protoporfirinas en el hígado determinaría inflamación, necrosis y fibrosis. En la PCT interactúan otros factores además del depósito hepático de porfirinas, como un consumo exagerado de alcohol, exceso de hierro hepático y la asociación frecuente con el virus de hepatitis C.

La forma esporádica de la PCT se asocia en 60-80% de los casos a la infección por virus de hepatitis C, de allí también una mayor incidencia de hepatocarcinoma. En estos pacientes la excreción urinaria de porfobilinógeno y ácido aminolevulínico es normal (reacción de Watson Schwartz negativa) y la excreción de uroporfirina y coproporfirina urinaria está aumentada.

Las complicaciones hepáticas son variables. Las porfirias agudas tienden a presentar elevación de transaminasas y de ácidos biliares, las cuales se acentúan durante las crisis. La biopsia hepática en estos pacientes puede demostrar cambios mínimos incluyendo infiltración grasa y depósitos de hierro. Estos pacientes presentan predisposición al hepatocarcinoma.

Diagnóstico

Debe plantearse el diagnóstico de porfiria en pacientes con crisis recurrentes de dolor abdominal y constipación, asociados a alteraciones neuropsiquiátricas o en pacientes con hallazgos cutáneos típicos.

El examen físico y abdominal habitualmente es irrelevante. Suele haber hipertensión, taquicardia sinusal y a veces retención urinaria.

La radiografía simple de abdomen puede mostrar un patrón de pseudo-obstrucción con áreas de dilatación intestinal. En 10-40% de los casos además hay fiebre y leucocitosis acompañando el cuadro de dolor abdominal.

Una vez que se sospecha el diagnóstico de porfiria es indispensable corroborarlo bioquímicamente. Puede ser útil la demostración cualitativa de exceso de porfobilinógeno en la orina mediante el test de Watson-Schwartz o de Hoesch. Un test positivo indica niveles de porfobilinógeno urinarios al menos el doble de lo normal. Posteriormente se debe confirmar mediante medición cuantitativa de porfobilinógeno y ácido aminolevulínico en la orina.

Para distinguir entre las diferentes porfirias se requiere muestras de sangre, orina y deposiciones para análisis de porfirinas y sus precursores, aunque el tratamiento de la crisis será el mismo.

Prevención y tratamiento

Porfiria aguda

1. Evitar o tratar factores precipitantes (drogas, dietas hipocalóricas, infecciones subyacentes). En el caso de crisis gatilladas por el ciclo menstrual eventualmente usar análogos GnRh (gonadotropin releasing hormone) para inducir amenorrea. Hay medicamentos considerados seguros en estos pacientes (Tabla 4).
2. Tratamiento del dolor abdominal: opioides (meperidina) y reposo en una habitación silenciosa.
3. En caso de agitación u otras alteraciones psiquiátricas: clorpromazina.
4. En caso taquicardia e hipertensión: propranolol.
5. Mantener una hidratación generosa: al menos dos litros de ingesta líquida/día o ev (solución fisiológica).
6. Terapias específicas:
 - De elección: *Administración de glucosa* (0,3 g/kg/hora o 300-400 g/día, habitualmente en infusión endovenosa continua lenta). La glucosa en esta dosis produce una reducción en la excreción urinaria de porfobilinógeno debida a la inhibición de la ALA sintetasa.
 - En caso de fracaso al tratamiento con Glucosa: *Hematina* en dosis 3-4 mg/kg endovenoso lento, cada 12 h por al menos 3-6 días. Con esto el grupo heme entra al hepatocito y "repleta el pool heme". Esta terapia inhibe también a la ALA sintetasa y así disminuye rápidamente los niveles plasmáticos y urinarios de precursores porfirínicos. Los efectos colaterales incluyen coagulopatía, falla renal y tromboflebitis. También puede utilizarse arginato de hematina (más estable, sin efectos colaterales).

Tabla 4. Drogas consideradas seguras en pacientes con porfirias tipo: PAI, PV y CP

1. Analgésicos: Paracetamol, aspirina, ibuprofeno, naxopreno, morfina, demerol, codeína, metadona
2. Antibióticos: Penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, anfotericina B, tetraciclinas
3. Psicotrópicos: Fenotiazinas (clorpromazina), haloperidol, litio, nortriptilina
4. Antihistamínicos: Difenhidramina
5. Antihipertensivos: Atenolol, propranolol, labetalol, tiazinas, reserpina
6. Otros: Atropina, oxazepan, diazepan, insulina, heparina, glucocorticoides, clordiazepóxido, neostigmina, procaína, succinilcolina, ciclopropano

Porfirias cutáneas

Debido a que algunos síntomas dependen de la fotosensibilidad de la piel, pueden evitarse con el uso de ropas y filtros solares adecuados (lociones que filtren rayos en el rango 400-410 nm). Se debe además, prevenir los traumatismos cutáneos y tratar las infecciones precozmente, para evitar las cicatrices.

En los pacientes con PCT es importante evitar el alcohol y exposición a medicamentos que puedan gatillar una crisis. La flebotomía repetida puede aliviar los síntomas cutáneos al disminuir la sobrecarga de hierro y siderosis (sangrías de 300 ml cada 10-12 días por al menos dos meses y hasta que la ferremia disminuya a 60-70% de su valor original).

El uso de cloroquina (125 mg 2 veces por semana por 8-18 meses) se plantea en pacientes con contraindicación de flebotomías (anemia, cardiopatía, edad). La cloroquina se une con la uroporfirina e incrementa su movilización y excreción. A pesar de su potencial hepatotoxicidad, se ha demostrado que puede asociarse a mejoría de la hepatopatía.

Hemocromatosis

Definición y concepto

Corresponde a un trastorno del metabolismo del hierro, caracterizado por su depósito excesivo y progresivo en diferentes parénquimas: hígado, páncreas, corazón, gónadas e hipófisis. Esta sobrecarga de hierro determina daño tisular progresivo e insuficiencia funcional.

Clasificación

Existen tres formas de hemocromatosis (Tabla 5): La hemocromatosis hereditaria o genética (HH; antiguamente llamada primaria o idiopática) y las formas secundarias. En las formas secundarias hay una acumulación excesiva de hierro debido a diferentes mecanismos (eritropoyesis inefectiva, politransfusiones, etc), incluso en ocasiones por una exagerada absorción intestinal de hierro no ligada a mecanismos genéticos. Existe además la sobrecarga de hierro parenteral iatrogénica (Tabla 5). En este capítulo sólo nos referiremos a la hemocromatosis hereditaria.

Epidemiología

La HH es la causa hereditaria más frecuente de cirrosis hepática, de herencia autonómica recesiva. Afecta a 1 de cada 200-400 individuos blancos de descendencia nor-europea (especialmente de origen nórdica o celta). Esta enfermedad es infrecuente en población indíge-

na de África, Asia y América del Sur. Estudios epidemiológicos del gen HFE en población sana chilena permiten estimar que la prevalencia de la mutación homocigota C282Y sería de 1/6.250 personas lo cual es significativamente menos frecuente que en población norteamericana (1/270) y australiana (1/188).

Etiopatogenia

La forma más frecuente de la HH es la relacionada a mutaciones del gen HFE. Esta corresponde a una enfermedad autosómica recesiva asociada a mutaciones en el brazo corto del cromosoma 6 (mutaciones del gen HFE) cercano al locus para HLA. Dos mutaciones principales han sido descritas: La mutación homocigota Cys282Tyr (C282Y) que se observa en el 69-100% de los pacientes con fenotipo de HH en Europa, Estados Unidos y Australia. Una segunda es la mutación His63Asp (H63D) que en estado heterocigoto, combinado con la mutación C282Y (heterocigoto compuesto) se asocia a sobrecarga de hierro y explica 2-5% de los pacientes con HH. Existe aún un 10-20% de las HH que no

Tabla 5. Síndromes de sobrecarga de hierro

Hemocromatosis Hereditaria	Relacionada al gen HFE	- C282Y/C282Y (la más frecuente) - C282Y/H63D - Otras mutaciones (S65C, G93R, etc)
	No relacionada al gen HFE	- Mutaciones hemojuvelina (HJV) - Mutaciones hepcidina (HAMP) - Mutaciones ferroportina (SLC40A1) - Mutaciones receptor transferrina 2 (TfR2) - Mutaciones transportador metal divalente 1 (SLC11A2)
	Misceláneas	- Sobrecarga hierro africano - Sobrecarga hierro neonatal
Hemosiderosis Secundarias	Anemia por eritropoyesis inefectiva	- Talasemia mayor - Anemias sideroblasticas - Atransferrinemia congénita - Aceruloplasminemia
	Enfermedad hepática	- Cirrosis alcohólica - Cirrosis por virus B y C - Esteatohepatitis no alcohólica - Porfirio cutánea tarda-Shunt porto-cavo
	Misceláneas	- Ingesta excesiva de hierro
Sobrecarga parenteral de hierro		- Politransfusiones de sangre - Inyecciones de hierro-dextran - Hemodiálisis por muchos años

presentan ninguna de estas mutaciones. Las mutaciones de genes relacionados al hierro que codifican para la hemojuvelina, hepcidina, ferroportina, receptor de transferrina (TfR2), entre otros, dan cuenta de la HH no relacionada al gen HFE.

La absorción intestinal diaria de hierro es de aproximadamente 1-2 mg/día. En los pacientes con HH es 10 a 20 veces mayor, por una disregulación de los mecanismos de absorción de hierro.

El gen HFE codifica la síntesis de una proteína transmembranosa de 343 aminoácidos (con un dominio extracelular y una cola citoplasmática corta), que se expresa en muchas células, incluyendo las criptas duodenales. Esta proteína interactúa con el receptor de transferrina facilitando la captación de hierro al interior de las células. Estas mutaciones condicionan una inactivación funcional de la proteína HFE que se asocia a una menor expresión de la hepcidina (hormona reguladora del hierro), y así un aumento en la absorción duodenal de hierro.

La sobrecarga de hierro a largo plazo determina daño tisular especialmente del hígado (cirrosis, hepatocarcinoma), páncreas endocrino (diabetes mellitus), articulaciones (artritis, artralgias), corazón (miocardiopatía) e hipófisis (hipogonadismo hipogonadotrópico).

Clínica

La HH es asintomática durante largo tiempo, mientras se va produciendo la sobrecarga progresiva de hierro y el daño tisular. Los síntomas generalmente aparecen cuando se ha producido daño tisular importante, lo cual generalmente ocurre con sobrecargas de hierro corporal de unos 10 a 20 gramos.

La edad de la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico es de 40 a 60 años y es más frecuente en hombres que en mujeres (relación 8:2). Las pérdidas crónicas durante los ciclos menstruales protegen a la mujer de una enfermedad sintomática precoz. La triada clásica de Trousseau (hepatomegalia, diabetes e hiperpigmentación) es infrecuente hoy en día y sólo se ve en pacientes con enfermedad avanzada. Los pacientes con HH y cirrosis tienen casi 200 veces más riesgo de presentar hepatocarcinoma que la población general. Los síntomas más principales se describen en la Tabla 6.

Existen pacientes adultos oligosintomáticos en los cuales se diagnostica la enfermedad debido a la detección de alteraciones de laboratorio hepático o al estudiar a familiares de pacientes con hemocromatosis o sobrecarga de hierro conocidas. Las alteraciones de las tran-

saminasas son habitualmente discretas y se ven en el 30-50% de los pacientes. La hiperpigmentación cutánea puede ser leve y tiene un tono bronceado. Algunas infecciones son más frecuentes en los pacientes con sobrecarga de hierro e incluyen: *Vibrio vulnificus*, *Listeria monocytogenes*, *Y. enterocolitica* y *Pasteurella pseudotuberculosis*.

Diagnóstico

El diagnóstico de HH requiere de un alto índice de sospecha clínica y una correlación clínico-patológica. Debe demostrarse una sobrecarga de hierro corporal (% saturación de transferrina y ferritina), exceso de hierro en células parenquimatosas (generalmente en el hígado), una historia clínica y laboratorio que permitan excluir otras causas de sobrecarga de hierro corporal.

Un aumento en la saturación de transferrina sobre 45% es el indicador más sensible de sobrecarga de hierro y por lo tanto, la alteración fenotípica más precoz de la HH. Este parámetro se calcula dividiendo la ferremia ($\mu\text{mol/l}$) por la TIBC (g/l) y multiplicando este resultado por 100. El examen debe realizarse en ayunas.

La ferritina sérica es generalmente proporcional a la cuantía del depósito de hierro en el organismo, sin embargo, por ser una proteína de fase aguda puede elevarse en otras condiciones patológicas (infección, inflamación, etc). El nivel sérico normal de ferritina es menor de 300 ng/ml en hombres y de 200 ng/ml en mujeres.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas más frecuentes en la hemocromatosis hereditaria

Tipo	Frecuencia		
Síntomas	Debilidad, fatiga	40-85%	
	Apatía, desinterés	40-85%	
	Dolor abdominal	30-60%	
	Baja de peso	30-60%	
	Artralgias	40-60%	
	Pérdida líbido, impotencia	30-60%	
	Amenorrea	20-60%	
	Síntomas de insuficiencia cardíaca	0-40%	
	Signos	Hepatomegalia	60-85%
		Cirrosis	50-95%
Hiperpigmentación cutánea		40-80%	
Artritis (2ª y 3ª metacarpofalángicas)		40-60%	
Diabetes mellitus		10-60%	
Esplenomegalia		10-40%	
Atrofia testicular		10-30%	
Miocardopatía dilatada		0-30%	

La resonancia nuclear magnética de hígado es de alta sensibilidad y especificidad dado el masivo depósito del metal hierro.

El diagnóstico de HH debe plantearse frente a todo paciente con una hepatomegalia o cirrosis de causa no precisada, hiperpigmentación cutánea, miocardiopatía, diabetes, artritis o hipogonadismo con evidencias de sobrecarga de hierro (saturación de transferrina > 45% y/o ferritina sérica > 300 ng/ml en el hombre o > 200 ng/ml en la mujer).

Los criterios fenotípicos actuales usados para el diagnóstico de HH son los siguientes:

- Fierro hepático teñido en exceso (grado III-IV/IV de Scheuer) predominio hepatocelular.
- Concentración hepática de hierro aumentada (> 80 $\mu\text{mol/g}$ seco de peso).
- Índice hepático de hierro (IHF) mayor de 1,9.
- Fierro total acumulado removido por flebotomías mayor de 5 g.

Los tres primeros criterios dependen de una biopsia hepática y el último es un criterio retrospectivo.

La biopsia hepática permite valorar el grado de lesión histológica y confirmar la localización y cuantía del depósito excesivo de hierro hepático, el que ocurre especialmente en los hepatocitos. En la sobrecarga secundaria de hierro más bien en las células de K upfer y m as tardíamente en los hepatocitos. La determinaci on de hierro tisular puede ser cualitativa (muestras teñidas con azul de Prusia, gradu andose del I-IV seg un Scheuer) o cuantitativa (mediante espectrofotometría de absorci on atómica, siendo los valores normales entre 250-1.800 $\mu\text{g/g}$ peso seco hepático). Dado que la concentraci on hepática de hierro aumenta progresivamente con la edad, se recomienda calcular el índice hepático de hierro (IHF) = concentraci on hepática de hierro ($\mu\text{mol/g}$) dividido por la edad del paciente (en años). Un  ndice mayor de 1,9 se considera muy sensible (91%) y específico para el diagnóstico de HH. Sin embargo, otras patologías (cirrosis por virus C, cirrosis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, porfiria cutánea tarda, etc) también pueden presentar IHF mayores de 1,9 con lo cual el diagnóstico fenotípico de HH se hace aún más complejo.

En la era actual debe además considerarse el estudio de las mutaciones del gen HFE. La determinaci on de las mutaciones C282Y y H63D está indicada en todo paciente con signos de sobrecarga de hierro (saturaci on de transferrina > 45% y/o ferritina sérica > 300 ng/ml en el hombre o > 200 ng/ml en la mujer).

Es importante además destacar que en pacientes mayores de 40

años o con alteración de pruebas hepáticas al momento de diagnóstico de HH, y especialmente si presentan una ferritina mayor de 1.000 ng/ml, parece razonable además realizar una biopsia hepática (a menos que exista evidencias claras de cirrosis), pues en estos enfermos existe mayor posibilidad de tener cirrosis al momento del diagnóstico (valor pronóstico y mayor riesgo futuro de hepatocarcinoma). Los pacientes con cirrosis al diagnóstico tienen 5,5 veces mayor riesgo de mortalidad futura que los sin cirrosis.

Debe considerarse que en pacientes con HH en nuestro país, parece existir una significativa menor asociación con las mutaciones descritas del gen HFE, aparentemente por la mezcla étnica (caucásica de origen español con población indígena chilena que no presentaría estas mutaciones). Un algoritmo diagnóstico se resume en la Figura 2.

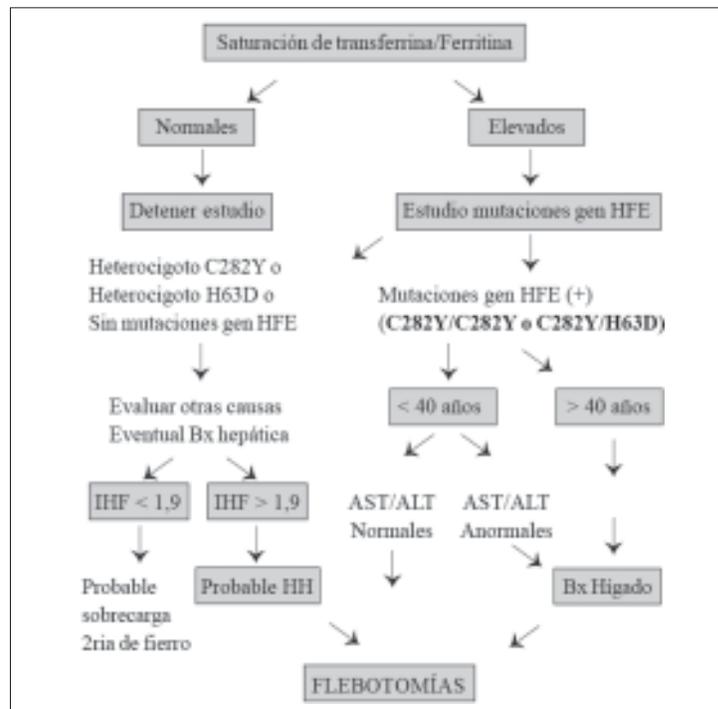


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de Hemocromatosis.

Tratamiento

El tratamiento de la HH incluye la depleción del exceso de hierro mediante sangrías periódicas y el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis y diabetes mellitus.

Depleción de hierro. Mediante sangrías periódicas (inicialmente 500 ml de sangre total cada semana, lo cual equivale a la eliminación de 250 mg de hierro). Se requieren habitualmente 1 a 3 años de terapia para depletar los 20-50 gramos de hierro acumulados desde el nacimiento.

Controlar el nivel de hemoglobina mensualmente (acercarlo a 11 g/dL) para no excederse y someter al enfermo a molestias derivadas de una anemia excesiva. Es razonable medir la ferritina y la saturación de transferrina cada 2-3 meses para evaluar y predecir el tratamiento restante. Cada 500 cc de sangre removida se asocia a una disminución de la ferritina de aproximadamente 30 ng/ml. Una vez que la ferritina y la saturación de hierro descienden por debajo de 50 ng/ml y 50% respectivamente, se ha logrado remover el exceso de hierro. Pasar a tratamiento de mantención con sangrías de 500 ml cada 2-4 meses para mantenerse en los rangos de ferritina y saturación de transferrina mencionados, pues de lo contrario se va produciendo una reacumulación de hierro progresivamente. Este tratamiento normaliza las alteraciones bioquímicas de los pacientes con HH y logra mejorar la expectativa de vida de los pacientes aún con cirrosis. También mejora el control de la diabetes mellitus, la fatiga y el dolor abdominal.

El uso de quelantes de hierro (desferroxamina iv: 20-50 mg/k/día o 2 g en infusión continua de 12 horas, 3 veces a la semana) son de poca utilidad pues sólo logran remover cantidades limitadas de hierro (10-20 mg/día), al aumentar su excreción urinaria. Su uso está limitado a pacientes con anemia o miocardiopatía grave que no toleran sangrías.

Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis. Es importante la evaluación periódica (cada 6 meses) con alfa-fetoproteína y ecotomografía abdominal para la pesquisa precoz del hepatocarcinoma. Deben tratarse y prevenirse las complicaciones de la hipertensión portal y en insuficiencia hepática avanzada deberá considerarse el trasplante hepático, aún cuando en estos pacientes existe una mayor morbimortalidad asociada al trasplante que en pacientes con otras causas de cirrosis.

Detección de pacientes "asintomáticos". Debe siempre estudiarse a familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de pacientes con HH ya sea con evaluación de sobrecarga de hierro (saturación de transferrina/ferritina) y/o estudio genético si el caso índice tiene algu-

na de las mutaciones del gen HFE. Si la ferritina es normal deberá reevaluarse periódicamente, si es alta deberá iniciarse tratamiento con sangrías periódicas.

Los estudios masivos de "screening" de mutaciones HFE de la población sana no se recomiendan por ahora, pues no son costo beneficio. Además alrededor del 24-58% de los homocigotos C282Y tienen concentraciones de ferritina normales y no hacen una sobrecarga de hierro. Se debe considerar la población a estudiar y la técnica, siendo la saturación de transferrina probablemente el mejor estudio para sospechar HH por su alta sensibilidad, especificidad y bajo costo.

Enfermedad de Wilson (EW)

Definición y concepto

Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por el depósito excesivo de cobre principalmente en el hígado, cerebro, riñones y córneas. Esta sobrecarga se debería a una reducción de la excreción biliar de cobre.

Epidemiología

Su prevalencia promedio es de 1/30.000, siendo más frecuente en grupos poblacionales con mayores tasas de relaciones de consanguinidad (Cerdeña, algunas islas de Japón). En Australia, se describe una prevalencia de 1/100.000 habitantes.

Etiopatogenia

El contenido corporal total de cobre es de 50-100 mg, siendo la ingesta diaria de aproximadamente 1-3 mg/día. El 50% del cobre dietético es absorbido a nivel intestinal y es transportado a través de la circulación portal al hígado acoplado a albúmina, histidina y transcupreína. Los hepatocitos captan ávidamente el cobre y lo reducen a Cu⁺ transportándolo a través de la membrana celular hacia sitios como el Golgi. El gen ATP7B localizado en el cromosoma 13, codifica una proteína ATPasa transportadora de cobre (WDP) que moviliza este metal del hepatocito hacia la bilis y permite además la incorporación de cobre a la ceruloplasmina (glicoproteína plasmática sintetizada en el hígado compuesta por 6 átomos de cobre por molécula).

En la EW se produce una o varias mutaciones en el gen ATP7B que determina la ausencia de la proteína WDP, produciendo la acumulación patológica de cobre intracelular que en exceso e *in vitro* sería hepatotóxico, determinando la formación de radicales libres y la oxida-

ción de lípidos y proteínas. La pobre o nula incorporación de cobre a la ceruloplasmina determina una disminución de los niveles plasmáticos de ceruloplasmina en los pacientes con EW. El depósito patológico de cobre en el hígado se asocia a hepatomegalia y a esteatosis, llevando en etapas más tardías a fibrosis periportal y finalmente en puente.

Clinica

La EW se presenta de diferentes formas, la edad de inicio de síntomas también varía (entre los 3 y 40 años de edad). Aproximadamente el 40% se presenta con una hepatopatía entre los 3 y 12 años. Las manifestaciones hepáticas pueden ser agudas (falla hepática fulminante, siendo más frecuente en mujeres 4:1) o crónicas (cirrosis y complicaciones derivadas de la hipertensión portal).

Alrededor del 50% tienen una presentación psiquiátrica o neurológica, generalmente, en la adolescencia o más tardíamente. De los pacientes con presentación neuropsiquiática la mitad sufre de una enfermedad hepática clínicamente detectable. Algunos enfermos presentan una enfermedad neurológica progresiva sin disfunción hepática y otros pueden debutar con anemia hemolítica grave intravascular Coombs-negativa (Tabla 7).

En la mayoría de los enfermos con presentación neurológica puede apreciarse el clásico anillo de Kayser-Fleischer corneal, debido al depósito patológico de cobre en la membrana de Descemet. Sin em-

Tabla 7. Formas de presentación de la enfermedad de Wilson

Sistema	Características clínicas
• Hepático	Síntomas inespecíficos seguidos de ictericia (4-12 años de edad) Hepatitis aguda o crónica Falla hepática aguda asociado a hemólisis Hipertensión portal: ascitis, esplenomegalia, várices esofágicas Coagulopatía, hepatomegalia Cirrosis descompensada Alteraciones descubiertas al evaluar un caso neurológico
• Neurológico o psiquiátrico	Durante la segunda década de vida: Alteraciones conductuales, trastornos del ánimo, psicosis Tremor de reposo o de intención Hipomimia, rigidez, atetosis Discoordinación motora
• Hematológico	Anemia hemolítica aguda (Coombs negativo)
• Renal	Tubulopatía renal (Fanconi, aminoaciduria, acidosis renal tubular) Nefrolitiasis, nefrocalcinosis Proteinuria
• Esquelético	Osteoporosis, artropatía

bargo, entre 15-59% de los pacientes con presentación hepática aislada no se aprecia este hallazgo oftalmológico.

La artropatía de la EW corresponde a un fenómeno degenerativo que semeja una osteoartritis prematura y que puede observarse en 20-50% de los pacientes con EW que tengan más de 20 años de edad.

La forma variable de presentación hace que el diagnóstico sea muchas veces muy difícil de plantear.

Diagnóstico

Un adecuado índice de sospecha clínica es la clave para el diagnóstico. Luego sigue la confirmación diagnóstica mediante exámenes complementarios de laboratorio. En general, en todo adolescente o joven con enfermedad hepática de etiología no aclarada y especialmente si se asocia a alguna manifestación neurológica o psiquiátrica, debe plantearse el diagnóstico de EW.

El examen oftalmológico cuidadoso buscando el anillo de Kayser-Fleischer es mandatorio y debe ser realizado por alguien competente y con lámpara ranurada.

Las transaminasas están discreta o moderadamente elevadas, siendo la pirúvica considerablemente menor que la oxaloacética, lo cual refleja el daño mitocondrial de los hepatocitos.

Un diagnóstico confirmatorio bioquímico de EW se plantea al encontrar dos de los siguientes 3 hallazgos:

1. Ceruloplasmina plasmática baja (< 20 mg/dl). Presente en 85-90% de los pacientes con EW. Falsos negativos se pueden ver en casos de EW que cursan con una infección, embarazo o uso de estrógenos pues determina una elevación de la ceruloplasmina como proteína de fase aguda. En la EW con ceruloplasmina baja, la cupremia también es baja (< 20 μ g/dL). Sin embargo, la cupremia puede elevarse como resultado de la liberación de cobre libre por el hígado dañado. [Ceruloplasmina normal: 20-50 mg/dL; cupremia normal: 80-120 μ g/dL]

2. Cobre urinario elevado (> 100 ug /24 h). Este hallazgo está presente en 65% de los casos sintomáticos de EW. El cobre urinario aumenta excesivamente (> 25 μ mol [> 1.600 μ g]/24 h) tras la administración de Penicilamina (0,5 g oral c/12 h por 2 veces) Este hallazgo está presente en 90% de los casos de EW, y permite diferenciar a estos pacientes de otros con hepatopatías crónicas que pueden presentar ceruloplasmina baja. [Excreción urinaria normal de cobre: < 40 μ g/24 h].

3. Cobre hepático elevado (> 250 μ g/g peso seco en la biopsia hepática). [Cobre hepático normal: 15-55 μ g/g].

El diagnóstico también se puede confirmar mediante biología molecular (detección de mutaciones típicas de la EW o identidad de haplotipo). Se han descrito más de 200 mutaciones del gen ATP7B.

El cobre plasmático total (cupremia) en pacientes con EW suele ser bajo, debido a una baja concentración de ceruloplasmina. Sin embargo puede ser normal o incluso alto, por lo que no se considera un elemento diagnóstico de utilidad. El cobre plasmático total (normal: 80-120 mg/dL) corresponde a la suma del cobre transportado por ceruloplasmina (90%) y el cobre plasmático no ligado a la ceruloplasmina (10%). La cantidad de cobre unido a ceruloplasmina (en $\mu\text{g/L}$) puede estimarse al multiplicar la concentración de ceruloplasmina (en mg/dL) por 3,15. La concentración de "cobre libre plasmático" (no ligado a ceruloplasmina) se ha propuesto como un test diagnóstico en EW. El "cobre libre plasmático" (estimado como: cupremia total en $\mu\text{g/dL}$ -3x ceruloplasmina en mg/dL) normalmente es menor a 10 $\mu\text{g/dL}$. En pacientes con EW el "cobre libre plasmático" es típicamente mayor a 25 $\mu\text{g/dL}$.

La resonancia nuclear magnética de cerebro puede ser de utilidad al demostrar alteraciones del putamen y ganglios basales sugerentes de depósito de metales. En T1 se aprecia atrofia cerebral generalizada e hipointensidad de los núcleos basales en más del 60% de los casos.

La biopsia hepática en etapas precoces, muestra grasa micro y macrovesicular y vacuolas de glicógeno en el núcleo de hepatocitos periportales. Puede haber hialina de Mallory, lipofucsina, depósito de hierro en las células de K pfer en pacientes con hemólisis, fibrosis periportal e infiltrados inflamatorios. El cobre en exceso puede ser demostrado por tinción de rodamina, orceina o ácido rube nico distribuido en el citoplasma de los hepatocitos a todo lo largo del lobulillo o nódulos hepáticos (habitualmente macron dulos).

Tratamiento

Parece razonable evitar alimentos con excesivo contenido de cobre (chocolate, nueces, algunos mariscos e hígado).

El tratamiento farmacológico tiene por finalidad prevenir o revertir el efecto citotóxico del cobre mediante la inhibición de su absorción, estimulación de quelantes endógenos o promoviendo la excreción de cobre por la orina o bilis y está dirigido a normalizar las alteraciones de laboratorio. La recuperación de las alteraciones neurológicas o hepáticas demoran entre 6 y 12 meses desde iniciado el tratamiento.

Los principales medicamentos incluyen:

a) **D-Penicilamina:** Es la droga de elección para todas las formas de EW. La mayoría de los pacientes mejora y en muchos casos la sobrevida llega a ser cercana a lo normal.

- *Efecto:* Agente quelante que forma complejos metálicos solubles fácilmente excretables por el riñón. Favorece la excreción urinaria de cobre y reduce los niveles de cobre tisular almacenado.
- *Dosis:* 20 mg/kg/día (1-1,5 g/día) dividido en 4 tomas diarias, media hora antes de las comidas. La dosis se ajusta de acuerdo a la respuesta clínica y bioquímica. Después de 1 año y con mejoría clínica es posible reducir la dosis a 750 mg/día que se mantendrá de por vida. Debe complementarse el tratamiento con piridoxina 25-50 mg al día. El tratamiento debe mantenerse durante el embarazo, debido al riesgo de falla hepática aguda si se suspende el medicamento.
- *Efectos colaterales (precoces y tardíos):* Las reacciones de hipersensibilidad precoz (10% de los casos) incluyen: fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, neutropenia o trombocitopenia en cuyo caso debe suspenderse la droga. Las reacciones tardías incluyen: nefrotoxicidad, síndrome tipo "lúpico", síndrome de Goodpasture y toxicidad dermatológica (lesiones penfigoides, liquen plano, etc). La proteinuria leve no requiere suspensión de la droga. En 10% se observa empeoramiento transitorio de la disfunción neurológica.
- *Monitorización eficacia tratamiento:* El cobre urinario total debe estar en el rango de 200-500 µg/24 h.

b) **Trientina:** Es un agente quelante oral alternativo, útil como terapia de inicio, mantención y en casos de alergias a la D-Penicilamina. Tiene buena tolerancia.

- *Efecto:* Aumenta excreción urinaria de cobre.
- *Dosis:* 1-2 gramos/día fraccionado (250-500 mg oral 3 veces al día), 30 minutos antes o 2 h después de las comidas.
- *Efectos colaterales:* Anemia sideroblástica en casos infrecuentes atribuido a exceso en la dosis de trientina (> 2 g/día). No hay reportes de alergias.

c) **Sales de Zinc (acetato, gluconato, sulfato):** Interfiere con la absorción intestinal del cobre al inducir la síntesis de metalotioneína en los enterocitos. Así, quela el cobre en el interior de los enterocitos, los cuales al desprenderse son eliminados junto a las deposiciones. La velocidad de depleción de cobre es lenta, y por ello no se recomienda como terapia inicial única, pero sí como terapia de mantención.

- *Efecto:* Reduce la absorción intestinal de cobre.

- *Dosis:* 150-300 mg de Zinc elemental/día fraccionado (50 mg oral 3 veces al día, al menos 1 hora antes de las comidas).
- *Efectos colaterales:* Inhabituales. Es muy desagradable al gusto y produce irritación gástrica y cefaleas, con lo cual su tolerancia no es tan buena. El acetato de Zinc tiene mejor tolerancia.

Trasplante hepático

La corrección del defecto metabólico sólo es posible mediante el trasplante hepático ortotópico, tratamiento de elección en pacientes con hepatitis fulminante por EW y en aquellos con insuficiencia hepática avanzada refractaria a tratamientos farmacológicos. En pacientes con disfunción neurológica o psiquiátrica severa el TxH es polémico, pues sólo en algunos casos se ha observado una cierta mejoría clínica.

Detección de pacientes asintomáticos

Debe estudiarse a los familiares de primer grado del caso índice con EW demostrada, menores de 40 años (padres, hermanos e hijos). Se realiza estudio con ceruloplasmina plasmática. Si es menor de 20 mg/dL, deberá realizarse biopsia hepática o estudio genético para diferenciar homocigotos (que requieren tratamiento ya mencionado) de los heterocigotos (que no requieren tratamiento).

Falla hepática por EW

Es fundamental el diagnóstico precoz, para definir la posibilidad de un trasplante hepático.

Las transaminasas, ácido úrico y las fosfatasas alcalinas están extremadamente bajas para el contexto de una hepatitis fulminante. Una relación bilirrubina total (mg/dL)/fosfatasa alcalina (IU/L) > 2 se ha sugerido como muy sensible y específica para falla hepática por EW. En estos casos algunos exámenes pueden no contribuir al diagnóstico. La ceruloplasmina puede estar elevada pues es una proteína de fase aguda o estar disminuida por alteración de la síntesis proteica hepática o por hemodilución. La cupremia puede estar elevada por necrosis hepática. La biopsia hepática suele ser imposible de realizar por coagulopatía. El elemento diagnóstico más importante es la cupruria de 24 horas que debe preceder a la cupruria post-Penicilamina.

Su pronóstico es pobre sin TxH, por ello estos pacientes deben evaluarse en un centro con esta posibilidad.

El "puntaje pronóstico de Nazer" ha sido de utilidad en el manejo de la hepatitis fulminante por EW, asignando entre 1 y 4 puntos a cada variable [Score: bilirrubina: entre 9 y 12 mg/dl: 2 puntos y entre 12-18

mg/dl: 3 puntos; SGOT entre 150-200 U/l: 2 puntos y entre 200-300: 3 puntos; Protrombina entre 8 y 12 segundos sobre lo normal: 2 puntos y entre 12-20 segundos: 3 puntos]. Un puntaje mayor de 7 o su deterioro progresivo es indicación de trasplante, pues todos estos pacientes fallecían a dos meses plazo si no eran trasplantados.

El manejo inicial es de soporte, uso de quelantes (D- Penicilamina y Zinc), N-acetilcisteína (que mantiene niveles de glutatión y es quelante de cobre) y eventualmente ultrafiltración en espera de la posibilidad de un trasplante hepático.

Fibrosis quística (FQ)

Definición y concepto

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva multiorgánica.

Epidemiología

Corresponde al más frecuente defecto genético letal en la población caucásica. Afecta aproximadamente a 1 de cada 2.500 a 3.000 nacidos vivos de raza blanca. En la población afro-americana afecta sólo a 1/15.000 nacidos vivos.

Etiopatogenia

En esta patología se observan mutaciones en el regulador de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) que corresponde a un canal de cloro AMPc-dependiente, que determina una incapacidad de mantener la hidratación luminal de los conductos biliares. La CFTR se expresa predominantemente en la superficie apical del epitelio conductillar biliar y su alteración determina un espesamiento de la bilis y formación de verdaderos cilindros intraluminales que determinan cirrosis biliar multilobulillar secundaria.

Clínica

Aproximadamente 2-37% de los casos presentan en algún momento, grados variables de enfermedad hepática clínicamente detectable. El 2% de las colestasias neonatales se deben a FQ. En los últimos años y gracias a avances en el tratamiento de las complicaciones pulmonares e infecciosas de la FQ, la expectativa de vida se ha elevado (promedio 30-35 años) aumentando las complicaciones hepáticas.

La lesión hepática patognomónica es la cirrosis biliar focal con espesamiento de bilis, y que determina cambios inflamatorios crónicos, proliferación conductillar y fibrosis portal. Cerca del 10% de estos casos, la enfermedad progresa a una cirrosis biliar multilobulillar y

determina síntomas asociados a hipertensión portal. La incidencia de cirrosis en pacientes con FQ se estima en 1,8-7,8%, manifestándose más frecuentemente entre los 16-20 años de vida. Las alteraciones biliares incluyen la microvesícula biliar (23% casos), colelitiasis (8% casos) y colangiocarcinoma. La hepatomegalia se observa en 30% de los pacientes y generalmente se correlaciona con la presencia de cirrosis.

Con los años, el paciente con FQ y cirrosis va desarrollando mayor desnutrición, osteoporosis, diabetes y deterioro de la función pulmonar. El 85-90% de los casos manifiesta disfunción exocrina pancreática sintomática y en muchos, también endocrina (diabetes).

Diagnóstico

El 85% de los casos se diagnostica antes de los 5 años de vida. Sólo 8% de los niños tienen un diagnóstico tardío después de los 10 años de vida. Las manifestaciones clínicas incluyen maldigestión y otras manifestaciones pancreáticas e intestinales derivadas de las mutaciones *CFTR* (íleo meconial, prolapso rectal, malabsorción), mientras que en etapas más tardías dominan las complicaciones pulmonares influidas por el estado nutricional y la sobreinfección por *P. aeruginosa*.

La confirmación diagnóstica se basa en el test del sudor (concentraciones elevadas de cloro en el sudor: iontoforesis cuantitativa con pilocarpina) y por una respuesta nasal bioeléctrica anormal en protocolos específicos que reflejan una alteración en la función de la *CFTR*. La clínica prima en la sospecha de esta patología. En casos seleccionados puede recurrirse a estudios genéticos.

Tratamiento

Terapia de soporte nutricional y con enzimas pancreáticas exógenas (500-2000 unidades de actividad de lipasa por kilo de peso por cada comida). Uso asociado de derivados del omeprazol y vitaminas liposolubles (D, E, K, A).

El ácido ursodeoxicólico (20 mg/kg/día) mejora las transaminasas, sin embargo, no ha demostrado detención de la progresión de la enfermedad hepática. Los shunts porto-sistémicos son de utilidad en casos de hipertensión portal severa.

Se ha sugerido que el trasplante hepático mejora las condiciones nutricionales, la densidad ósea, el índice de masa corporal y niveles plasmáticos de vitamina A y E del paciente con FQ y cirrosis avanzada. Sin embargo, rara vez es necesario en estos pacientes. Algunos

grupos demuestran que los trasplantados mejoran la función pulmonar, la calidad de vida y sobrevida. Se ha reportado experiencias exitosas con trasplante combinado pulmón-hígado o pulmón-corazón-hígado, lo cual es más dificultoso, pero tiene sobrevidas de 85% a un año. El manejo perioperatorio consiste en fisioterapia y kinesioterapia agresivas, soporte nutricional, broncodilatadores, terapias con DNAsa, antibióticos y antimicóticos individualizados. Algunos reportes han demostrado un aumento de las complicaciones biliares (compromiso biliar del a FQ) por lo cual algunos centros realizan derivaciones bilio-digestivas durante el trasplante hepático.

Referencias

- 1.- Quist R, Baker A, Dhanwan A, Bass N. Metabolic diseases of the liver. In O'Grady J, Lake J, Howdle P, Eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. London: Mosby 1ª Ed. 2000: 1-14.
- 2.- Zhang K, Tung B, Kowdley K. Liver transplantation for metabolic liver diseases. *Clin Liv Dis* 2007; 11: 265-81.
- 3.- Perlmutter D H. Alpha-1-Antitrypsin deficiency. En Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, Eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. Phil. Lippincott Williams & Wilkins. 10ª Ed. 2007: págs 1063-84.
- 4.- Sassa, S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 2006; 135: 281-92.
- 5.- Bacon B, Britton R. Hemochromatosis and iron storage disorders. En Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, Eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. Phil. Lippincott Williams & Wilkins. 10ª Ed. 2007: págs 1041-61.
- 6.- Bacon B, Powell L, Adams P, Kresina T, Hoofnagle J. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999; 116: 193-207.
- 7.- Wohlk N, Zapata R, Acuña M, et al. HFE gene mutations in Chile. *Ann Intern Med* 2003; 139: 708-9.
- 8.- Schilsky M, Tavill A. Wilson's Disease. En Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, Eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. Phil. Lippincott Williams & Wilkins. 8ª Ed. 1999: págs 1091-106.
- 9.- Roberts E, Schilsky M. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475-92.
- 10.- Leonis M, Balistreri W. Other inherited metabolic disorders of the liver. En Feldman M, Friedman L, Brandt L, Sleisenger M, Eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Phil. WB Saunders Company. 8ª Ed. 2006: págs 1613-33.

— INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA —

DRS. ALEJANDRO SOZA RIED Y
ROSA MARÍA PÉREZ-AYUSO

Definición

La falla hepática fulminante se define como un trastorno de la función del hígado, generalmente de inicio súbito, que se caracteriza por la aparición de encefalopatía hepática dentro de las 8 semanas del inicio de un cuadro de ictericia, en ausencia de daño hepático previo. Debe mencionarse, sin embargo, que algunos autores incluyen en esta definición a pacientes con daño hepático previo asintomático (por ejemplo enfermedad de Wilson, reactivación de hepatitis B en un portador o superinfección por agente Delta).

Existen diversas clasificaciones y nomenclaturas para definir las diferentes formas de presentación de este síndrome. Actualmente, se propone el término general de **falla hepática aguda (FHA)**. Una de las clasificaciones más recientes, y aceptada por tener implicancias pronósticas, es la expuesta en la Tabla 1.

Etiología

La identificación de la etiología de la FHA es importante para guiar el tratamiento y definir el pronóstico. Las causas principales se resumen en la Tabla 2.

La hepatitis viral aguda es una causa frecuente de FHA. La hepatitis por virus A se presenta como FHA sólo en 0,35% de los casos. Sin embargo, dada la elevada incidencia de la infección por este virus en países en desarrollo esta etiología es una de las predominantes en ellos incluyendo Chile. La infección aguda por el virus de la hepatitis C

Tabla 1. Características de la falla hepática aguda según presentación

	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Pronóstico	Moderado	Malo	Malo
Encefalopatía	Sí	Sí	Sí
Tiempo Ictericia-Encefalopatía (Sem)	≤ 1	> 1 y ≤ 4	> 4 y ≤ 12
Edema Cerebral	Frecuente	Frecuente	Infrecuente
Tiempo de Protrombina	Prolongado	Prolongado	Menos prolongado
Bilirrubina	Menos elevada	Elevada	Elevada

Tabla 2. Causas de falla hepática aguda (lista parcial)

<p>Hepatitis Viral: Virus de hepatitis A, B, C, D, E, <i>Herpes simplex</i>, Epstein-Barr, Citomegalovirus, Herpesvirus 6, Influenza tipo B, Virus de fiebres hemorrágicas (Lassa, Ebola, Marburg)</p> <p>Drogas: Paracetamol (accidental o intento suicida), Antibióticos (isoniazida, nitrofurantoína, tetraciclina, ciprofloxacino, eritromicina, amoxicilina-ácido clavulánico), Ácido valproico, Lovastatina, Fenitoína, Tricíclicos, Halotano, Oro, Flutamida, Antabus, Ciclofosfamida, <i>Ectasis</i>, Loratadina, Propiltiouracilo, Diclofenaco, Sulfas, Amiodarona, etc.</p> <p>Toxinas: <i>Amanita phalloides</i>, Solventes orgánicos, Hierbas medicinales (ginseng, valeriana, etc), Toxinas bacterianas (<i>Bacillus cereus</i>, cianobacterias)</p> <p>Misceláneas: Hígado graso agudo del embarazo, Síndrome HELLP, Hepatitis autoinmune, Budd-Chiari, Trombosis portal, Insuficiencia cardíaca derecha, Isquemia, Leucemia, Linfoma, Metástasis, Malaria, Tuberculosis, Síndrome de Reye, Enfermedad de Wilson</p> <p>Indeterminadas</p>

ha sido descrita como causa de hepatitis fulminante, pero este tipo de presentación es excepcional.

El daño hepático por drogas es la segunda etiología más frecuente de FHA. La sobredosis de paracetamol, la mayoría de las veces con fines suicidas, es la causa más frecuente de FHA en Inglaterra y se está observando con mayor frecuencia en otros países incluyendo Chile. La ocurrencia de daño hepático es dosis dependiente y aumenta en presencia de consumo de alcohol, ayuno y drogas concomitantes que estimulan el sistema del citocromo P450. Las dosis de riesgo son 7,5 g en adultos y 150 mg/kg en niños.

El empleo de drogas eufemísticamente llamadas "recreativas" es una causa emergente de FHA. Entre las últimas está "éxtasis", derivado anfetamínico de producción clandestina.

El consumo de hongos silvestres del tipo *Amanita* también produce FHA. Existen casos reportados en diversos países, incluyendo Chile. El daño hepático es secundario a la acción de amatoxinas que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas en el hígado a través de la inactivación irreversible de la RNA topoisomerasa II. La presentación es característica, con aparición de síntomas gastrointestinales (diarrea acuosa y dolor abdominal) 24 horas después de la ingestión de los hongos. Luego de 4 a 8 días en que el paciente está asintomático, se hacen evidentes los síntomas de insuficiencia hepática. La educación de la población, desaconsejando el consumo de hongos silvestres, es esencial para prevenir esta forma de FHA.

Otras etiologías menos frecuentes (Tabla 2) no se discutirán en detalle en esta revisión. Debe señalarse que en una proporción importante de los casos la etiología permanece indeterminada.

Presentación clínica

La FHA se presenta de formas variadas. El paciente presenta ictericia de grado variable y puede acusar malestar general (astenia, adinamia y anorexia) y síntomas inespecíficos como náuseas y vómitos. Por definición la encefalopatía hepática está presente en cualquiera de sus grados (Tabla 3). En ocasiones la encefalopatía puede progresar rápidamente (horas) hacia el coma.

Las manifestaciones clínicas de la FHA dependen de los efectos sistémicos de las toxinas liberadas por el hígado necrótico y por su velocidad de regeneración. En su manifestación más florida, el cuadro se asemeja a una falla multi-orgánica progresiva.

En el diagnóstico diferencial debe buscarse la presencia de estigmas de daño hepático crónico, así como también hallazgos que puedan orientar a etiologías específicas, como el anillo de Kayser-Fleisher y la anemia hemolítica en la enfermedad de Wilson.

El estado de conciencia, debe ser descrito detalladamente y clasificarse dentro de las etapas de encefalopatía hepática (Tabla 3). El examen mental debe hacerse cada 4-6 horas. Deben buscarse dirigidamente los signos clínicos de la hipertensión endocraneana (Tabla 4).

Tabla 3. Etapas de la encefalopatía hepática

Grado	Síntomas clínicos	Asterixis	EEG	Sobrevida
I	Bradipsíquico	Leve	Normal	70%
II	Conducta inapropiada (Confusión, euforia) o somnolencia. Mantiene control de esfínteres.	Presente, fácil de obtener	Anormal: lentitud generalizada	60%
III	Somnolencia permanente, lenguaje incoherente	Presente si el paciente coopera	Siempre alterado	40%
IV	Coma	Ausente	Siempre alterado	20%

Tabla 4. Signos clínicos de hipertensión endocraneana

1	Hipertensión sistólica
2	Bradycardia
3	Tono muscular aumentado, opistótonos, posturas de descerebración
4	Anomalías pupilares (respuesta lenta o ausente a la luz)

En la piel se debe buscar evidencias de inyecciones intravenosas que orienten a adicción a drogas como conducta de riesgo. Equimosis y hematomas son hallazgos que señalan la presencia de coagulopatía importante. Es frecuente la presencia de edema.

La palpación hepática corrientemente revela un hígado pequeño. La percusión de una matidez hepática muy disminuida puede constituir un signo ominoso. Existe ascitis hasta en 60% de los pacientes.

Aproximación inicial

El manejo de un caso de FHA presenta varias dificultades, sin embargo, uno de los principales errores se origina al no diagnosticar en la etapa inicial la presencia de insuficiencia hepática y subestimar la gravedad del enfermo. Cuando el caso se presenta con franco compromiso de conciencia y coagulopatía, el diagnóstico es fácil, pero muchas veces implica una demora importante en el diagnóstico y la imposibilidad de plantear terapias específicas (antídotos y trasplante).

Los medicamentos son particularmente frecuentes como causa de FHA, y el reconocimiento del antecedente no siempre es fácil. Una completa búsqueda de todas las drogas consumidas en el último tiempo es crucial en la evaluación inicial de estos pacientes.

En la etapa inicial es imprescindible un esfuerzo por descartar las etiologías que permitan tratamientos específicos, por ejemplo: intoxicación por acetaminofeno (N-acetilcisteína), hepatitis fulminante por *Herpes* (aciclovir iv), hígado graso agudo de embarazo (interrupción del embarazo), hepatitis autoinmune (corticoides), etc.

La biopsia hepática, si bien aporta información pronóstica, etiológica y sobre la presencia de daño hepático previo, habitualmente está contraindicada por la coagulopatía. En algunos centros se realiza biopsia hepática transyugular rutinariamente en estos enfermos, ya que puede hacerse independientemente de los niveles de protrombina y plaquetas.

Las decisiones a considerar en esta etapa incluyen:

1. Ingreso del paciente a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (en general indicado en todo paciente con INR > 2 o status mental alterado).
2. Derivación a un centro donde se disponga de trasplante hepático. Se debe recordar que la derivación precoz es clave en el éxito. Frecuentemente se asiste a un deterioro rápido de la condición general que contraindica un traslado.

3. Enlistamiento del enfermo para trasplante, si se está trabajando en un lugar con esta disponibilidad, según los criterios en uso.

El traslado del enfermo a un centro en que se disponga de trasplante hepático siempre implica un riesgo de deterioro, particularmente en enfermos con edema cerebral. Por esto se insiste en la importancia de la precocidad del diagnóstico y de su derivación temprana. El desarrollo de cualquier grado de encefalopatía en un paciente icterico sin enfermedad hepática previa es un criterio de derivación. Un INR > 1,5 en pacientes sin encefalopatía debiera alertar al médico para realizar las consultas en un centro terciario. El traslado debe incluir atención a ciertos detalles como presencia de buenas vías venosas y aporte continuo de glucosa iv. Debe considerarse la intubación antes del traslado en pacientes con deterioro neurológico rápido.

Soporte general

Desde un punto de vista práctico, debe tenerse presente que la falla hepática aguda toma frecuentemente el curso de una falla multi-orgánica, con el desarrollo de insuficiencia de una variedad de sistemas. Por lo tanto, en la mayoría de los casos es necesario un estricto monitoreo general que habitualmente sólo es posible conseguir en la UCI. El monitoreo horario de diuresis, una vía venosa central de triple lumen para administración de drogas y monitoreo de presión venosa central y una línea arterial para obtener muestras de sangre sin punciones repetidas constituyen las medidas básicas en este sentido. Si hay mayor deterioro y necesidad de ventilación mecánica, habitualmente es necesario la monitorización con un catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz). El monitoreo de presión intra-craneana (ver más abajo) es una medida necesaria en los pacientes con encefalopatía grave.

Todas las medidas de soporte descritas permiten preservar las funciones vitales hasta que el hígado en falla se regenere o esté disponible un órgano para trasplante.

En circunstancias específicas se emplean antidotos: N-acetilcisteína es de elección en sobredosis de paracetamol, oral o iv. La dosis iv es 150 mg/kg en 60 minutos, luego en infusión continua (12,5 mg/kg/h por 4 h, luego 6,25 mg/kg/h). La dosis oral es 140 mg/kg inicial, seguida de 70 mg/kg cada 4 h. Se recomienda no suspender el tratamiento hasta observar franca mejoría clínica o alcanzar otro desenlace (trasplante o muerte). En pacientes sin insuficiencia hepática usar el nomo-

grama de Rumack-Matthew, que considera el nivel plasmático y el tiempo desde la ingestión (Figura 1) para decidir el uso o no de N-acetilcisteína, sin embargo, en enfermos que se presentan con FHF y se sospecha esta etiología, el empleo de N-acetilcisteína es obligatorio (sin esperar niveles plasmáticos). El carbón activado no parece ser útil. En ingesta de hongos de tipo *Amanita* el uso precoz de penicilina en dosis altas y de silimarina como antídotos podría ser beneficioso aunque ello no está demostrado definitivamente.

Complicaciones: Monitorización y manejo

1. Sistema nervioso central

La FHA produce una alteración de la función cerebral que se gradúa clínicamente (Tabla 3). La particularidad de la encefalopatía en la FHA (en contraste con la insuficiencia hepática crónica) es el desarrollo de edema cerebral. Este se presenta en 80% de los pacientes en encefalopatía grado IV y es la primera causa de muerte en estos pacientes. Los signos clínicos de hipertensión endocraneana (Tabla 4) son tardíos o pueden estar ausentes, y no son buenos indicadores del estado cerebral.

a) Medidas generales:

Se debe mantener al paciente con una elevación de la cabeza de 30°. Se recomienda manejar la agitación (el agente de elección es el propofol) y tratar el dolor con opiáceos (siendo el fentanyl el medicamento recomendado en esta situación). Se debe recordar que muchos anti-eméticos tienen acción sedante a nivel del SNC. Se debe evitar al máximo la estimulación innecesaria, como aspiración de secreciones. El control de la fiebre es beneficioso y hay evidencia de que la hipotermia controlada reduce el edema cerebral en estos pacientes.

b) Monitoreo de la presión intra-craneana (PIC):

Vital en el diagnóstico precoz y tratamiento de la hipertensión endocraneana asociada al edema cerebral de estos enfermos. Generalmente indicada en pacientes con encefalopatía grado III y IV. Una PIC mayor de 20 mmHg se asocia usualmente a edema cerebral y debe ser tratada como una emergencia. La PIC puede aumentar en forma rápida antes de dar signos clínicos y producir la muerte cerebral antes de que pueda ser iniciado tratamiento alguno. Exámenes no invasivos como la tomografía axial computada de cerebro no tienen la sensibilidad suficiente para detectar edema, incluso en pacientes con PIC muy

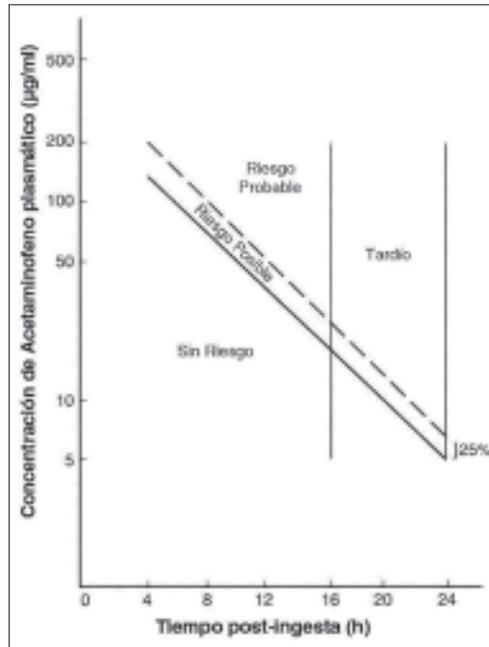


Figura 1. Nomograma de Rumacek- Matthew para determinar el riesgo de daño hepático después de una sobredosis de paracetamol.

elevadas. Por esto, el monitoreo directo de la PIC es lo indicado, particularmente en los enfermos en ventilación mecánica o que cumplen criterios para trasplante hepático. Se debe optimizar la coagulación al máximo antes de su instalación (con uso de vitamina K, plasma, crioprecipitados, plaquetas o factor VII recombinante).

El objetivo del monitoreo es asegurar una PIC menor de 20 mmHg y una presión de perfusión cerebral o PPC (presión arterial media-PIC) mayor de 60 mmHg. Una PPC menor de 40 mmHg durante más de dos horas o una PIC mayor de 40 mm Hg en forma sostenida se consideran contraindicaciones para el trasplante por la alta probabilidad de daño neurológico permanente.

El uso de un catéter de oximetría en bulbo yugular permite obtener información de estado de oxigenación cerebral (presencia de isquemia o hiperemia) y permite decidir la terapia más apropiada cuando hay un alza de la PIC. Sin embargo, su empleo no es rutinario.

Entre otros métodos de evaluación del flujo sanguíneo cerebral se

cuenta el uso de $^{133}\text{Xenón}$ o de la ecografía doppler transcraneal, sin embargo, la experiencia con estas técnicas es limitada. El empleo del registro electroencefalográfico continuo tiene la ventaja de ser no invasivo y permitir la detección de actividad epileptiforme enmascarada por coma o sedación.

c) *Medidas específicas:*

- **Manitol:** Actúa como agente osmótico reduciendo el agua intracerebral. Su uso ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con FHA y encefalopatía grado IV. Se usa en bolos en dosis de 0,5-1 g/kg de peso corporal (solución al 20%), y está indicado cuando la PIC sube de 20 mmHg o hay signos clínicos de hipertensión endocraneana. La dosis se repite según necesidad, siempre que se mantenga una osmolaridad sérica bajo 320 mOsm/L y una diuresis adecuada. En pacientes oligúricos o con insuficiencia renal, sólo debe usarse manitol combinado con hemodiálisis o hemofiltración.

- **Barbitúricos:** Estudios no controlados muestran una reducción de la PIC usando tiopental en pacientes que no han respondido a manitol. Se debe usar cuando hay preservación del flujo cerebral. Su mecanismo de acción no es claro, pero aparentemente su principal efecto es reducir la hiperemia cerebral al disminuir el consumo de oxígeno cerebral. Se administra en infusión continua (solución de 500 mg/200 mL) en dosis de 40 mL/h por 20 min; 25 mL/h por 1 h y luego 15 mL/h a mantención, idealmente bajo monitoreo EEG continuo (se titula la dosis con criterios similares a lo usados en status epiléptico). A pesar de su efectividad, esta droga puede producir hipotensión pronunciada. Se debe recordar que con uso de barbitúricos no se puede realizar el diagnóstico de muerte cerebral.

- **Ventilación mecánica:** La hiperventilación disminuye la pCO_2 y, con esto, el flujo cerebral, reduciendo la PIC durante la fase hiperémica de la FHA; pero en las fases avanzadas, la hiperventilación puede agravar la isquemia cerebral. Por esto, la ventilación debe guiarse estrictamente por los cambios detectados en el monitoreo de la PIC y consumo de O_2 cerebral. Puede usarse hiperventilación con pCO_2 entre 25 y 35 mm Hg en forma transitoria para reducir alzas bruscas de la PIC. La presencia de una encefalopatía grado 3 ó 4 implica la pérdida del control de la vía aérea y es indicación de intubación y ventilación mecánica.

• Otras medidas: La inducción de hipotermia (32-33 °C) podría ser beneficiosa en casos de hipertensión endocraneana refractaria a manitol, y ha comenzado a usarse con mayor frecuencia. La infusión de soluciones salinas hipertónicas también se ha demostrado útil, así como el uso de indometacina. La restricción de proteínas es poco práctica. La lactulosa por sonda nasogástrica o enemas ha dejado de usarse ya que no hay pruebas de su eficacia en este contexto y porque puede producir pérdidas de volumen intestinales importantes, hipernatremia e íleo. La neomicina, a su vez, puede producir insuficiencia renal. Diversos estudios muestran que los corticoides no son efectivos en el manejo del edema cerebral de la FHA. El uso de N-acetilcisteína podría reducir el flujo cerebral y mejorar el consumo de oxígeno, pero su uso en FHA no producida por paracetamol es debatido.

2. *Infección*

La sepsis complica hasta el 80% de los casos de FHA y causa la muerte en 11%. La inmunidad de los pacientes con FHA está comprometida directamente y como consecuencia de los procedimientos invasivos y accesos vasculares. Los signos clásicos de infección (fiebre y leucocitosis) están ausentes hasta en 30% de los pacientes infectados, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico y tratamiento.

La detección y tratamiento precoz de la sepsis es crítico para mejorar el pronóstico. En general, el tratamiento debe guiarse por el resultado de los cultivos, que deben realizarse ante cualquier sospecha clínica. Algunos centros realizan hemocultivos seriados cada 12 horas.

Los microorganismos que predominan son las cocáceas gram positivas (70%), siendo *S. aureus* el más frecuente (36%). Le siguen los bacilos gram negativos, especialmente *E. coli*. La infección por hongos habitualmente es más tardía y se detecta en aproximadamente un tercio de los enfermos. Lo más frecuente es la infección por *Candida*. Se debe sospechar si hay deterioro del estado de conciencia, leucocitosis persistente mayor de 20.000/ μ L o fiebre mantenida luego de una respuesta inicial positiva a antibióticos de amplio espectro.

Las estrategias de manejo de infecciones son variadas y no hay consenso unánime en su uso. El uso de descontaminación enteral selectiva con combinaciones de antimicrobianos (Norfloxacino 400 mg/d vo asociado a Nistatina 1.000.000 U c/6 h vo) no ha demostrado tener un beneficio adicional en aquellos pacientes en que se usa

antibióticos de amplio espectro iv en forma profiláctica inicial. Si bien el desarrollo de gérmenes resistentes es un riesgo real, la tendencia actual de muchos centros es el uso precoz de antibióticos de amplio espectro, dado que el porcentaje de enfermos aptos para trasplantes sube de 25% a 62% con su uso. Una conducta común en nuestro medio es el uso de una cefalosporina de 3ª generación inicialmente, agregando vancomicina según los cultivos y situación clínica. Las indicaciones para el inicio empírico de antibióticos son:

- Cultivos positivos.
- Encefalopatía grado III o IV.
- Signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).
- Enlistamiento para trasplante hepático.

La infección por hongos es una complicación frecuente en los pacientes con FHA, debe sospecharse y tratarse precozmente.

3. *Coagulopatía*

Los trastornos de la coagulación son casi universales en la FHA y predisponen a sangrado por sitios de punción y gastro-intestinal. El trastorno se refleja en la prolongación del tiempo de protrombina (por disminución de la producción de factor I, II, V, VII, IX y X). La medición del factor V se usa regularmente en el seguimiento debido a su corta vida media y a que no se afecta por el aporte de plasma. Además es un factor independiente de pronóstico.

El manejo incluye la administración de vitamina K para excluir su déficit. La corrección del tiempo de protrombina con plasma está indicado sólo si hay sangrado activo o antes de un procedimiento invasivo. Su uso profiláctico no mejora la evolución. El uso de factor VII recombinante (en dosis de 40 µg/kg) parece especialmente útil en el manejo de estos pacientes, específicamente antes de procedimientos invasivos (instalación de captor de PIC, catéteres arteriales o venosos centrales, etc). Se debe repetir el INR 15 minutos después de su administración y repetir la dosis hasta obtener un INR cercano a 1,5. El efecto del factor VII dura aproximadamente 2 horas. Dosis repetidas se han asociado a mayor incidencia de eventos tromboticos.

La trombocitopenia bajo 50.000 plaquetas/µL requiere transfusión si hay sangrado activo. Recuentos bajo 30.000 plaquetas/µL habitualmente se manejan con transfusión profiláctica. Los crioprecipitados están indicados en caso de hipofibrinogenemia (< 100 mg/dl). La incidencia de hemorragia digestiva ha disminuido considerablemente con el uso de inhibidores H₂ y omeprazol.

4. *Falla renal*

La insuficiencia renal oligúrica se presenta en 30% de los pacientes con encefalopatía grado IV (70% si es por paracetamol). Se asocia frecuentemente a infección por hongos y es de mal pronóstico. La medición de urea o nitrógeno ureico son malos indicadores de función renal en FHA porque su síntesis está reducida. La medición de niveles de creatinina y diuresis horaria son mejores indicadores.

En las etapas precoces predominan los factores pre-renales, particularmente la hipovolemia, compromete la perfusión tisular fundamentalmente de intestino y riñón. El aporte de volumen en forma de albúmina y plasma fresco son de elección. Estos pacientes tienen poca tolerancia a la sobrecarga de volumen, lo que unido al riesgo aumentado de desarrollar un *distress* respiratorio del adulto es un argumento adicional para que la terapia con volumen sea controlada con medición de presión venosa central o de arteria pulmonar. En etapas posteriores es frecuente el síndrome hepato-renal y la enfermedad tubular aguda, frecuentemente secundaria a medicamentos (aminoglicósidos, medio de contraste, etc). El desarrollo de síndrome hepato-renal es indicación de trasplante hepático urgente.

No hay evidencia categórica de beneficio real en el uso de infusión de dopamina en dosis bajas. Las terapias de reemplazo renal se indican con creatinina > 4,5 mg/dL, hipervolemia, acidosis, hiperkalemia y necesidad de usar manitol. Los procedimientos continuos como hemofiltración arterio-venosa o veno-venosa son los de elección porque evitan hipotensión y aumentos bruscos de la PIC.

5. *Manifestaciones cardiovasculares y respiratorias*

El perfil hemodinámico de la FHA es similar al observado en el SIRS, con hipotensión por baja resistencia periférica y aumento del gasto cardíaco. Hay disminución de la extracción y consumo de O₂, a pesar de existir un aumento del transporte, por lo que se produce un estado de hipoxia tisular y metabolismo anaerobio. Habitualmente se requiere un catéter de arteria pulmonar para guiar el aporte de volumen, dado que hay poca correlación entre las presiones del lado derecho e izquierdo.

El manejo consiste en el uso de volumen como primera medida, seguido de drogas presoras, siendo las de elección la adrenalina y noradrenalina. La N-acetilcisteína ha demostrado mejorar la extracción de O₂ tisular.

La presencia de un bajo índice cardíaco (menor a 4,5 L/min/m²)

sugiere la presencia de un problema agregado como hemorragia, neumotórax, exceso de *PEEP* (presión positiva de fin de espiración), acidosis o taponamiento pericárdico. Se debe realizar una radiografía de tórax, electrocardiograma y revisión de la presión de vía aérea. Si no hay causa corregible, se debe iniciar dobutamina. Un bajo gasto cardíaco es un signo de mal pronóstico.

La hipoxemia es frecuente y de etiología multifactorial. Entre sus causas se encuentra aspiración de contenido gástrico, neumonía, edema pulmonar, hemorragia intra-pulmonar y atelectasias. El *distress* respiratorio del adulto habitualmente es un evento terminal.

6. *Cambios metabólicos*

La hipoglicemia es frecuente como consecuencia de depleción de glicógeno hepático y gluconeogénesis disminuida. Debe monitorizarse la glicemia al menos cada 12 horas, corrigiendo valores menores a 100 mg/dL con glucosa iv. Habitualmente se requiere un aporte continuo de glucosa al 10%. Se debe administrar tiamina en forma rutinaria durante 3 días para evitar déficit agudo de esta vitamina al aportar infusiones de carbohidratos.

Otros trastornos metabólicos son: alcalosis respiratoria de origen central, acidosis metabólica (frecuente en FHA por paracetamol), hipofosfemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia.

La hipofosfemia es frecuente en intoxicación por paracetamol, y cuando es menor de 0,9 mg/dL puede reducir la oxigenación tisular, empeorar la encefalopatía y causar trastornos músculo-esqueléticos. Al momento de corregir la hipofosfemia debe considerarse que si se agrega insuficiencia renal, los niveles pueden subir en forma rápida.

La hiponatremia requiere habitualmente restricción de agua libre, pero en ocasiones es necesario infusión de solución salina hipertónica. Se debe mantener un Na plasmático cercano a 140 mEq/L porque es la concentración usada en el *bypass* veno-venoso. La hipokalemia es frecuente en las etapas iniciales y puede requerir corrección agresiva. Al igual que la hiperfosfemia, debe considerarse la función renal al momento de su corrección.

7. *Nutrición y sistema gastrointestinal*

El catabolismo puede aumentar al cuádruple de lo normal. Se recomienda un aporte estándar de 40-60 g de aminoácidos inicialmente, aporte que puede aumentarse cada 3 días si la condición neurológica está estable. El objetivo del apoyo nutricional es aportar las calorías y

proteínas necesarias para la regeneración de los hepatocitos. No hay datos suficientes actualmente para recomendar el uso de aminoácidos de cadena ramificada.

La profilaxis de hemorragia digestiva alta con inhibidores H_2 es útil en estos enfermos. La endoscopia es útil para documentar la presencia de várices si hay duda de la existencia de un daño hepático crónico. La pancreatitis es una complicación que puede verse con alguna frecuencia y no contraindica el trasplante hepático salvo que se documente una necrosis pancreática masiva.

Trasplante hepático y terapias de sustitución

El trasplante hepático 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 extranjeros es mayor del 70% a los 2 años. Esta cifra es claramente superior a la sobrevida promedio obtenida con un manejo médico intensivo. La experiencia en nuestro medio es inicial, fundamentalmente porque la indicación de trasplante hepático en FHA requiere de un sistema de donación muy desarrollado que permita satisfacer la necesidad de órganos en plazos breves.

El momento de indicar un trasplante en pacientes FHA es difícil de precisar. La mayoría de los centros en el mundo han adoptado los criterios del King's College de Londres (Tabla 5). Estos criterios se dedujeron del análisis retrospectivo de más de 300 casos de FHA. Estos y otros estudios del King's College permitieron también establecer el pronóstico de la FHA de diversa etiología y según diferentes situaciones. Este punto es importante en el momento de derivar a un paciente a un centro de trasplante. Otros criterios para indicar un trasplante que la literatura también menciona es el empleo de la actividad del factor V de la coagulación como factor pronóstico. De este modo un caso de FHA con encefalopatía grado 2 o mayor y actividad del factor V menor de 20% (en menores de 30 años) o menor de 30% (en mayores 30 años) tiene indicación de trasplante. Estos son los "criterios de Clichy", establecidos después del análisis retrospectivo de alrededor de 120 casos de FHA; actualmente empleados en una buena parte de Europa (red Eurotransplant). Independientemente de los criterios a utilizar, es importante mencionar qué criterios se deben

tener presente para derivar a un paciente a un centro que ofrezca esta terapia (Tabla 5). Para esto se deben tener también en cuenta las contraindicaciones para el trasplante que se señalan en la Tabla 6.

Ante la imposibilidad de disponer en forma rápida de órganos para trasplante en FHA, diferentes grupos han comenzado a utilizar algunas variaciones del trasplante hepático tradicional. Entre ellas, se puede mencionar el trasplante heterotópico (injerto de un segmento hepático en otra ubicación dentro del abdomen), lo que podría permitir la evolución espontánea hacia la recuperación del hígado nativo insuficiente. Las ventajas de este tipo de trasplante hepático es que se utiliza en forma transitoria evitando la inmunosupresión de por vida y sus efectos adversos secundarios. El trasplante heterotópico no ha sido ampliamente aceptado por la dificultad de establecer una adecuada oferta de sangre portal al injerto que se ubica en la fosa ilíaca derecha. Una variación del anterior es el trasplante hepático auxiliar ortotópico, utilizado en el King's College y otros centros europeos. En este caso, se utiliza una parte de un hígado de un donante (el lóbulo izquierdo), se implanta en el lugar del lóbulo izquierdo del hígado nativo desfalleciente, tomando el flujo portal natural que le da la rama izquierda de la vena porta. Se mantiene la ventaja de ser una medida transitoria y se le permite al lóbulo derecho nativo restante su

Tabla 5. Factores predictivos de mortalidad en la FHA de acuerdo a los criterios del King's College Hospital (Londres)

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, noB o reacción a drogas • Duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía > 7 días • Tiempo de protrombina > 50 s (INR > 3,5) • Bilirrubina sérica > 17,5 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 del criterio mayor o de tres criterios menores predice 100% mortalidad.

** La presencia del criterio mayor o de los dos criterios menores predice 100% mortalidad.

Tabla 6. Contraindicaciones para el trasplante hepático en la FHA

1	Falla orgánica múltiple
2	Infección no controlada
3	Daño cerebral irreversible
4	Neoplasia extrahepática

recuperación para evitar así la inmunosupresión de por vida. También se debe señalar que ante la escasez de donantes cadavéricos oportunos, ha surgido la idea de utilizar donantes vivos en esta situación. Esta alternativa tiene una serie de objeciones de tipo

éticas ante la emergencia de la situación y el riesgo implícito en la cirugía del donante. En los países orientales como Japón es, sin embargo, la única alternativa en donde por razones culturales prácticamente no existen trasplantes con órganos obtenidos de donantes cadavéricos.

Finalmente, se debe mencionar que diversos grupos han trabajado intensamente en el desarrollo de terapias de sustitución hepática. Estas terapias tienen como objetivo apoyar al paciente en espera de un órgano para trasplante o permitir la regeneración hepática con recuperación espontánea de la función. Entre ellas mencionamos diversos modelos de hígado bio-artificial, el uso de hígados animales (generalmente porcino), trasplante o inyección de hepatocitos, en el bazo, peritoneo o a través de la vena porta en el propio hígado enfermo.

El sistema de soporte más desarrollado hasta el momento, aunque aún se encuentra en fase experimental, es el hígado bio-artificial, que consiste en un filtro, similar al empleado en la diálisis renal, en el cual se disponen hepatocitos humanos o de porcino previamente cultivados en el laboratorio. La sangre del paciente es perfundida a través del filtro intentando reemplazar en parte las funciones metabólicas del hígado. La experiencia preliminar con este aparato es promisoría.

Referencias

- 1.- Bernstein D, Tripodi J. Fulminant hepatic failure. *Crit Care Clin* 1998; 14: 181-97.
- 2.- Shakil A, Mazariegos G, Kramer D. Fulminant hepatic failure. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 77-108.
- 3.- Plevris J, Schina M, Hayes P. Review article: the management of acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 405-18.
- 4.- Lee W. Management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 369-78.

TUMORES HEPÁTICOS

DR. FRANCISCO FUSTER SALDÍAS

En este capítulo abordaremos los tumores hepáticos benignos y el carcinoma hepatocelular.

Tumores hepáticos benignos

Los tumores hepáticos benignos son un grupo heterogéneo de lesiones cuya característica común es aparecer como masas hepáticas, sin datos de malignidad; es decir, sin crecimiento incontrolado, ni capacidad de metastizar.

Habitualmente, son hallazgos casuales en exploraciones abdominales con ultrasonidos (US) o tomografía computada (TAC). Solamente los de gran tamaño pueden originar dolor sordo en el hipocondrio derecho y/o colestasis bioquímica. Excepcionalmente darán lugar a dolor intenso, ictericia obstructiva, compresión de órganos vecinos (estómago), fiebre, o hemoperitoneo.

Habitualmente, el principal problema clínico es asegurar la naturaleza benigna de una lesión ocupante de espacio intrahepático. A esta definición ayudan condiciones, como ser descubiertas de manera fortuita en personas asintomáticas, o sin enfermedad maligna concomitante o preexistente, sin cirrosis; y que sean lesiones únicas, pequeñas que no ocasionen alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas.

Hemangioma cavernoso (HC)

Es la lesión sólida más frecuente del hígado, compuesta por múltiples estructuras vasculares formada por una hilera de células endoteliales, sostenida por un fino estroma fibroso. Presenta una incidencia de 0,5 a 10%, de la población adulta, como revelan las series de autopsias, y es cien veces más frecuente que el adenoma. De distribución uniforme en el mundo, sin predilección etaria, pero de mayor prevalencia y tamaño en mujeres.

Clínica

La mayoría son asintomáticos y permanecen estables a lo largo del tiempo, especialmente los pequeños (< de 4 cms de diámetro).

Aquellos de mayor tamaño y especialmente los superiores de 10

cm, hasta en 80% pueden causar síntomas, el más frecuente es dolor sordo en hipocondrio derecho; náuseas, vómitos y anorexia pueden también observarse. Muy excepcionalmente, se han descrito casos de hemangiomas gigantes con fiebre, obstrucción biliar o consumo de factores de coagulación.

Son raras las crisis de dolor abdominal, que pueden ser causadas por trombosis o hemorragia intratumoral, torción del pedículo o ruptura con hemoperitoneo, siendo esta última complicación muy rara en forma espontánea, fuera del contexto de punciones, traumatismo o embarazo.

Diagnóstico

El laboratorio puede ser normal, sólo en los HC grandes pueden identificarse colestasis por compresión de estructuras vecinas; excepcionalmente hay hemólisis, hipofibrinogenemia o plaquetopenia.

El US en las lesiones pequeñas suele dar una imagen característicamente hiperecogénica, redondeada, bien delimitada, con refuerzo posterior; sin halo periférico, y con distribución homogénea de los ecos. Esta imagen, si bien es típica, no es patognomónica. El TAC dinámico suele dar una imagen bastante más específica (> 95%), consiste en una imagen de contraste periférico precoz seguido por un contraste centripeto tardío, de aspecto globular, con o sin áreas de contraste encharcado.

La resonancia magnética (RM) reproduce este patrón con una imagen bien definida, levemente hipointensa y de márgenes lobulados en la fase precontraste T1. Tres patrones de contraste han sido descritos para HC, el más frecuente y característico es el antes descrito para el TAC, siendo la RM especialmente útil en el diagnóstico de lesiones pequeñas, especialmente en el contexto de hígado graso y/o para descartar metástasis.

La cintigrafía con glóbulos rojos marcados y la arteriografía dan imágenes típicas, pero en la actualidad se utilizan cuando el TAC y la RM no son característicos.

La punción biopsia con aguja fina suele ser segura, pero casi siempre innecesaria.

Tratamiento

Habitualmente innecesario, por su curso asintomático y libre de complicaciones. Excepcionalmente, debe plantearse la resección quirúrgica en los casos con síntomas significativos relacionado con la

gran masa, ruptura, asociación con coagulopatía, anemia hemolítica, o cambios del tamaño.

Hiperplasia nodular focal (HNF)

Es un pseudotumor formado por una cicatriz central, rodeada por nódulos de hepatocitos hiperplásticos y pequeños canaliculos biliares. Es el segundo tumor hepático benigno más frecuente, correspondiendo aproximadamente al 8% de este tipo de lesiones, en estudios de autopsia. Es más frecuente en las mujeres entre la tercera y quinta década de la vida, habiéndose descrito en todas las edades.

Clínica

La mayoría de los casos (75 a 90%) son asintomáticos, siendo un hallazgo en los estudios de imágenes. Sin embargo, los síntomas suelen estar presentes entre las mujeres que toman ACO (anticonceptivos orales). La palpación de una masa en el hipocondrio derecho, por la paciente o el clínico suele ser una forma de presentación frecuente; usualmente indolora. Puede existir dolor en esta área, por necrosis o trombosis intratumoral. Esta presentación es más frecuente entre mujeres que toman ACO. La ruptura es muy infrecuente y ocurre casi siempre en este grupo de pacientes. En unos pocos casos de localización peri-hiliar, han sido responsables de hipertensión portal con sus complicaciones secundarias.

Diagnóstico

Por estar compuesta por elementos hepáticos normales, con arquitectura anormal, hace que sus características no sean marcadamente diferentes de las del hígado normal. Esto se pone de manifiesto tanto en el US convencional, como en los estudios de TAC y RM sin contraste. La escara central es su elemento característico, la que se evidencia en los estudios contrastados, con un patrón característico, que es similar tanto para TAC helicoidal con 3 fases, como para la RM con contraste de hígado específico. Inmediatamente post inyección de contraste, la irrigación arterial de la lesión asegura un rápido contraste haciéndola marcadamente hiperintensa, con la cicatriz central hipointensa respecto del hígado normal. En la fase venosa portal y en la de equilibrio, la lesión es isointensa respecto del parénquima hepático circundante; la cicatriz central y los septos fibrosos se hacen hiperintensos. En la fase tardía hígado específica, la HNF se hace levemente hiperintensa, con su cicatriz central estrellada hipointensa.

Este patrón característico se presenta sobre el 75-80% de los casos, siendo los demás estudios utilizados en aquellos con imágenes no características, como son el eco-doppler contrastado con microburbujas, la cintigrafía o la arteriografía.

La punción biopsia en la actualidad se realiza con una frecuencia decreciente, por la alta positividad de las técnicas no invasivas y su bajo rendimiento para diferenciarla del adenoma. Por ello ante la persistencia de dudas la biopsia quirúrgica es preferida por muchos centros.

Tratamiento

La historia natural de la HNF es caracterizada por la ausencia de complicaciones y debe ser manejada de forma conservadora, junto con suspender los ACO. Raramente, cuando los síntomas son particularmente severos, la resección quirúrgica debe ser evaluada.

Adenoma hepatocelular (AH)

Es un tumor benigno compuesto por hepatocitos ordenados en cordones que ocasionalmente forman bilis; el tumor no tiene tractos portales ni venas hepáticas centro-lobulillares. Es un tumor muy infrecuente. Su incidencia ha aumentado en los últimos 30 años, después de la introducción de los ACO, describiéndose la mayor parte de ellos entre las usuarias.

Su incidencia se estima en 4 casos por 100.000 consumidoras de ACO. Excepcionalmente se ha descrito en varones, en relación con la administración de esteroides anabolizantes y andrógenos. Rara vez también, puede ocurrir espontáneamente o asociado a enfermedades metabólicas como diabetes o glicogenosis.

Clínica

Al momento del diagnóstico, un 25% de los casos son asintomáticos. Otro 30 a 40% de los pacientes presentan dolor en hipocondrio derecho, masa palpable, o alteración en pruebas hepáticas. La principal significancia clínica del AH es el riesgo de complicación hemorrágica (30 a 50%), que puede ocurrir en la lesión o por ruptura y hemoperitoneo secundario. Esta última complicación no es infrecuente (31% de todos los pacientes en una serie grande), y acarrea una mortalidad importante. Suele ocurrir predominantemente entre tumores grandes. La ruptura ocurre más a menudo durante el período

menstrual, y entre mujeres que usan ACO, por ello su suspensión ante la sospecha de un adenoma debe ser mandatoria.

Diagnóstico

No hay cambios específicos en el laboratorio ni en el US, siendo su apariencia heterogénea. Las imágenes obtenidas con el TAC helicoidal de 3 fases y con la RM con contraste son equivalentes.

Tratamiento

La regresión del AH ha sido ocasionalmente observada post suspensión de ACO. Este resultado no es constante, y el crecimiento posterior de la masa también es posible.

Existe un riesgo pequeño, pero no despreciable de degeneración maligna. Por todo ello, el AH debe ser reseado.

En resumen

En las siguientes situaciones clínicas, no es necesario una mayor caracterización de las lesiones focales hepáticas: quistes hepáticos simples, hemangioma típico, y esteatosis focal típica. Todas las demás lesiones detectadas por el US convencional, deben ser estudiadas con una técnica de imagen contrastada (TAC o RM). También en pacientes con una neoplasia conocida o si hay sospechas de ella, así como en pacientes cirróticos, todas las imágenes sólidas detectadas por la US deben ser estudiadas con una imagen complementaria, en nuestro medio, debe ser un TAC o RM.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Definición

Tumor maligno primitivo del hígado, originado en los hepatocitos.

Epidemiología

El CHC es lejos el tumor hepático primitivo más frecuente del adulto y uno de los tumores viscerales más prevalentes del mundo. Tiene una distribución geográfica muy variable, por una parte están los países occidentales, con una baja incidencia, menor de 5-10 casos por 100.000, en los que se encuentra Chile; en el otro extremo están los países Africanos sub-Saharianos y Asia en general, con incidencia sobre 20 casos por 100.000 habitantes.

En Occidente y Asia, la hepatitis crónica viral, que lleva a la cirrosis, representa la causa más común de CHC. En nuestro país, sobre 50% de los casos reportados están asociados a hepatitis viral por virus C.

Los pacientes con hemocromatosis son los que tienen el mayor riesgo, también pueden predisponer al CHC la cirrosis alcohólica, el síndrome de Budd-Chiari, la cirrosis biliar primaria, la enfermedad de Wilson y la exposición a la aflatoxina. Un riesgo menor de desarrollar esta complicación tienen los portadores de cirrosis inducida por hepatitis autoinmune y déficit de alfa-1 antitripsina.

Recientemente se han descrito como factor asociado a CHC el consumo exagerado de alcohol, sobre 60 gramos al día, existiendo una sinergia en los casos con daño por hepatitis B y C. Además, hay cada vez más estudios poblacionales que reportan una mayor incidencia de CHC entre los obesos mórbidos, así como en los pacientes con diabetes mellitus y los con cirrosis por esteato-hepatitis no alcohólica, situaciones muy prevalentes en nuestro país, por lo que se espera un significativo aumento de los casos de CHC para los próximos años.

Clinica

En áreas de baja prevalencia, como nuestro país, los síntomas son insidiosos o inexistentes al inicio, incluyendo decaimiento, dolor abdominal alto y fiebre.

Dado que el CHC asienta frecuentemente sobre una cirrosis, sus síntomas son superponibles en gran medida a los de esta enfermedad, debutando el tumor clínicamente con evidencias de descompensación de la hepatopatía (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva alta o ictericia), en un porcentaje significativo de casos. Esta fuerte asociación hace que el principal factor de riesgo sea la cirrosis, con una incidencia acumulativa de 15 a 20% en 5 años (3 a 4% anual).

Las pruebas hepáticas son normales o levemente alteradas, indistinguibles también de aquellas que la cirrosis genera, excepto los casos que poseen una mayor elevación de la alfa-fetoproteína (AFP), (sensibilidad 40-65% y especificidad 80-90%), dependiendo del nivel de corte que se emplee, aceptando que valores sobre 400 ng/ml, son considerados diagnósticos de CHC. Su baja sensibilidad, por la existencia de CHC con valores normales o mínimamente elevados, hecho especialmente frecuente entre los tumores pequeños, plantea que no deba emplearse aisladamente como método de tamizaje, sino que siempre en conjunto con el US.

Las proteínas producidas por el CHC pueden dar numerosos síndromes para-neoplásicos, tal como eritrocitosis, hipercalcemia, hipoglicemia e hirsutismo, entre otros.

En 40% de los casos (en áreas de baja incidencia), el CHC es detectado en pacientes asintomáticos, por medio de su búsqueda sistemática. En nuestro país, 25% son diagnosticados en esta fase, según datos del Registro Nacional de CHC; con una edad promedio de presentación de 66 años, en esta serie, y una proporción hombre/mujeres de 5/3, cifras que varían significativamente entre las zonas bajas y alta prevalencia; con una edad de aparición más temprana y mayor predominio de varones en estas últimas.

Diagnóstico

Debido al pésimo pronóstico de los pacientes diagnosticados tardíamente, y existiendo un elevado riesgo de CHC en los cirróticos, se recomienda como método de despistaje al ultrasonido, técnica que a la fecha posee la mejor relación costo efectividad. Por otra parte, junto con el sexo masculino, el más significativo predictor de CHC en cirróticos es la elevación de AFP, por ello debe usarse en conjunto con la ecotomografía. Nuevos marcadores biológicos de CHC están en desarrollo.

Los datos existentes sobre crecimiento tumoral del CHC nos reportan que para doblar su volumen, demora de 4 a 12 meses, ello unido al objetivo de diagnosticar lesiones menores a 3 cm, llevan a recomendar que el seguimiento de pacientes cirróticos con US, sea cada 6 meses. Las exploraciones deben ser efectuadas por profesionales con entrenamiento específico en el tema, utilizando equipos de alta resolución para conseguir las cifras reportadas sobre 70% de sensibilidad y 90% de especificidad. En otras condiciones probablemente el beneficio del despistaje, en cuanto a diagnosticar lesiones potencialmente curables, sea marginal o inexistente.

Las guías de la sociedad Europea y Americana de la especialidad recomiendan el uso siempre asociado de US más AFP, no AFP sola, con un intervalo semestral.

Sólo deben ingresar en programas de seguimiento aquellos pacientes con una función hepática aceptable, child A o B, en condiciones de recibir una terapia efectiva.

El diagnóstico por imágenes en el cirrótico se basa en que su irrigación es predominantemente portal, mientras que el CHC es principalmente arterial, este hecho genera un patrón de imágenes caracte-

rísticos, que es más evidente, a mayor tamaño de la lesión, estando presente ya en la mayoría de los nódulos sobre 2 cm.

Casi la mitad de los nódulos < 1 cm en un paciente cirrótico, no corresponden a CHC, y aunque lo sean, su correcto diagnóstico es poco frecuente con los métodos actualmente existentes. Por ello, en esta circunstancia es clínicamente aceptado repetir US cada 2 a 3 meses. Si a los 2 años se mantiene estable debe volverse al chequeo semestral, como el resto de los cirróticos; si hay crecimiento se deben usar las otras técnicas de imagen con contraste (TAC-RM).

Cuando el tamaño supera 1 cm, deben aplicarse las otras técnicas complementarias al diagnóstico, ya que el CHC es lo más probable y su diagnóstico debe confirmarse junto con etapificarse. La ausencia de crecimiento del nódulo no descarta el CHC, ya que puede estar estable por largos períodos.

Para nódulos de 1 a 2 cm, si hay coincidencia con imagen típica de CHC en 2 exámenes (RM-TAC-US contrastado), se acepta el diagnóstico sin necesidad de biopsia, y debe ir a tratamiento. Si el patrón es atípico, debe ir a biopsia guiada con aguja fina. Si no se confirma el diagnóstico, se debe repetir la biopsia o seguir con imágenes cada 2 ó 3 meses.

Para nódulos de > 2 cm en pacientes cirróticos, las técnicas de imagen actuales, TAC y RM, son eficaces para efectuar el diagnóstico, sin necesidad de una biopsia confirmatoria. Por ello, actualmente se acepta el diagnóstico de CHC en un paciente cirrótico, ante la concordancia de los hallazgos característicos de dos técnicas de imagen (TC, RNM), en una lesión nodular sólida > 2 cm, siendo el patrón hipervascular con contraste precoz en la fase arterial, lo más característico y frecuente. Si no hay concordancia en el diagnóstico de CHC se debe ir a la biopsia o efectuar una tercera técnica de imagen (US contrastado o arteriografía). En estas circunstancias, la existencia de una AFP > 200 ng/ml confirma el diagnóstico de CHC.

Un aspecto importante en el seguimiento de estos pacientes es cuando se eleva el AFP sobre 20 ng/ml, sin que el US detecte ningún nódulo. En la mayoría de estos casos el seguimiento con TC, o RNM, suele descartar o confirmar el CHC adecuadamente.

Tratamiento

Los pacientes con CHC diagnosticado en etapa precoz deben ser considerados para terapias curativas; resección quirúrgica, trasplante hepático o ablación. La selección de ellos debe hacerse en el marco

de grupos de trabajo experimentados, de modo de proponer a cada paciente la terapia que mejor perspectiva otorgue, conjugando las características propias del tumor, la función hepatocelular y las demás variables clínicas como edad, etiología del daño hepático, etc, y todo esto armonizado con las terapias disponibles en cada centro, o en los centros de derivaciones correspondientes.

Actualmente se considera una lesión precoz, aquel nódulo único < 5 cm, o hasta 3 nódulos; cada uno de ellos < 3 cm de diámetro, sin evidencias de invasión vascular ni metástasis (criterios de Milan). Sin embargo, existen varios reportes de importantes centros que consiguen resultados equivalentemente buenos con criterios ampliados (tumores mayores y/o más numerosos), tanto para resección como para trasplante. Algo similar ha ocurrido respecto de las terapias paliativas, ablación, quimioembolización transarterial y quimioterapia; ya que actualmente existen evidencias de buenos resultados en estudios de calidad, y con diversos escenarios clínicos.

Los pacientes diagnosticados en estadio avanzado no son candidatos a terapias radicales, deben ser considerados para paliación.

Resección quirúrgica

La resección quirúrgica ha demostrado ser claramente beneficiosa ante lesiones únicas o de pequeño tamaño, y con muy buena función hepática, evidenciada por unas pruebas bioquímicas totalmente normales, junto a la ausencia de signos que sugieran hipertensión portal ni diseminación. En otras circunstancias clínicas hay discrepancias sobre la utilidad de someter al riesgo de la cirugía a estos pacientes. La sobrevida a 5 años de los candidatos óptimos es de 70%, la que está limitada en gran parte por la alta recurrencia del CHC, > 70% a 5 años.

Trasplante hepático

Los candidatos óptimos al trasplante son pacientes que con CHC único < 5 cm, o con un máximo de 3 nódulos, menores de 3 cm, sin evidencias de diseminación extrahepática ni compromiso vascular. La sobrevida a 5 años de los buenos candidatos es de 60 a 70%, la que está limitada en gran parte por la alta recurrencia del CHC, > 50% a los 5 años. Estas cifras junto al hecho de que elimina la enfermedad de base, la hacen en teoría, la terapia ideal. Pero no todos los pacientes pueden acceder a ella, principalmente por el escaso número de órganos disponibles, lo que obliga a un tiempo prolongado en lista de espera (sobre 12 meses en nuestro país), junto a un muy elevado costo.

La incorporación de la escala de MELD viene a corregir en parte lo de la larga espera, método que esperamos pronto se aplique en nuestro país para la asignación de órganos.

Estos motivos han generado continuas discusiones y revisiones sobre el tema; ya que a lo antes referido se agrega el uso de terapias que pretenden evitar la diseminación del tumor y/o reducir la masa tumoral, mientras se espera el trasplante.

Por otra parte, la emergente utilización de donantes vivos en casos pediátricos agudos, con buenos resultados, ha propiciado un creciente interés, junto con un importante debate ético, sobre su utilización en adultos con CHC; no existiendo un consenso entre los distintos centros que trabajan en el tema.

Terapia ablativa

Existen varias alternativas para inducir la necrosis directa del tejido tumoral, las más usadas son la inyección de alcohol (OH) y el calor por medio de radiofrecuencia (RF), esta última aplicada tanto por vía percutánea como intraoperatoria. La más antigua, es la inyección percutánea de alcohol bajo guía de US. Posee un costo y morbilidad bajos, consiguiendo una respuesta completa de 70 a 80%, en tumores únicos < 3 cm, con sobrevida de 50% a 5 años, en pacientes con Child A. Sobrevida similar a la obtenida en pacientes no óptimos para resección quirúrgica como son los con evidencias de hipertensión portal o bilirrubina > 1 mg/dl, transformándose en una buena alternativa para ellos. Este procedimiento es bien tolerado y con casi nula mortalidad.

Más recientemente ha sido empleada la radiofrecuencia (RF). Los datos existentes a la fecha, dan una eficacia similar a la alcoholización en tumores menores de 3 cm, con una morbilidad comparable, un costo mayor, pero un número menor de sesiones requeridas.

En lesiones sobre 3 cm, la eficacia de la RF es superior al OH, por ello actualmente se ha difundido más su uso, sin embargo, existen algunas localizaciones que la contraindican, por lo que el OH aún tiene un rol en el tratamiento del CHC.

Las terapias ablativas tienen el gran problema de la alta recidiva local por persistencia de tumor viable en el área, por ello se emplean cuando la cirugía no es posible.

Tratamientos paliativos

Los pacientes que no cumplen los criterios para las terapias cura-

tivas, son considerados para paliación. Estos pacientes son más del 50% de los actualmente evaluados en las unidades de referencia.

Las alternativas ensayadas han sido múltiples, existiendo pocas con resultados positivos y menos aún las con estudios controlados y randomizados. De todas ellas, la **embolización transarterial**, con o sin quimioterapia asociada (induce la necrosis y enlentece la progresión tumoral), es la más utilizada y evaluada, existiendo consenso en su acción antitumoral. Un meta-análisis que reunió todos los estudios randomizados demostró que esta opción mejora significativamente la sobrevida. Sin embargo, esta terapia es útil sólo en el subgrupo de pacientes que aún son asintomáticos, sin descompensación de su cirrosis, evidencias de invasión vascular ni metastasis extrahepáticas, o sea en no más del 30% de los que no van a cirugía.

Tamoxifeno ha sido también evaluado con varios estudios pequeños, basado en la demostración de receptores hormonales en las células tumorales de CHC. No se demostró eficacia en un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego, con un gran número de pacientes, ni tampoco se demostró mejoría de la sobrevida.

Actualmente nuevas alternativas de quimioterapia están siendo evaluadas, de ellas el Sorafenid, fármaco administrado por vía oral, con efecto antiproliferativo y antiangiogénico, demostró mejoría de la sobrevida en pacientes con CHC avanzado, en un reciente estudio multicéntrico, randomizado contra placebo, con bajos efectos adversos. Ello lo ha ubicado como la terapia de elección para este subgrupo de pacientes, siendo su elevado costo, su limitante principal.

Referencias

- 1.- Horton K, Bluemke D, Hruban R, Soyler P, Fishman E. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. *Radiographics* 1999; 19: 431-51.
- 2.- Burns P, Wilson S. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images, concordance or US scans with CT scans and MR images. *Radiology* 2007; 242: 162-74.
- 3.- Majno P, Giostra E, Morel P, Hadengue A, Mentha G; Geneva Liver Cancer Study Group. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 1): S134-43.
- 4.- Todo S, Furukawa H, Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451-9.
- 5.- Lencioni R, Allgaier H, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in

- cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation *versus* percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-40.
- 6.- Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S159-66.
 - 7.- Llovet J, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
 - 8.- Llovet J, Fuster J, Bruix J; Barcelona-Clinic liver cancer group. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10 (2 Suppl 1): S115-20.
 - 9.- Llovet J, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 181-200.
 - 10.- Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenid in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.

— INDICACIONES DE TRASPLANTE — HEPÁTICO

DR. ROBERTO SEGOVIA MELERO

Introducción

El trasplante hepático (TH) es la sustitución del hígado nativo enfermo por un órgano normal proveniente, ya sea de un donante cadáver o de uno vivo. Desde su inicio en 1967 con Starzl, se ha producido un progresivo incremento en la sobrevida tanto del receptor llegando a 80% en 5 años, como del injerto con tasas del 71%, ello dado por la mejoría en la técnica quirúrgica, preservación de órganos, inmunosupresión y manejo de las complicaciones post trasplante.

Dado estos buenos resultados a mediano y largo plazo, el TH se ha convertido en el tratamiento de elección en individuos escogidos cuya hepatopatía aguda o crónica es progresiva y mortal, y en que no dispone de otro tratamiento médico eficaz.

De acuerdo al tiempo de instauración de la enfermedad hepática se dividen en agudo, relacionado a insuficiencia hepática fulminante y en crónico, que tienen distintos criterios para la indicación del momento del trasplante. Existen indicaciones especiales en relación con la patología tumoral, y finalmente también para los cuadros metabólicos y congénitos, en algunos casos con indemnidad hepática, como ocurre por ejemplo en la hiperoxaliuria primaria tipo I o la polineuropatía amiloidótica familiar.

Uno de los problemas más importantes de esta modalidad terapéutica consiste en la desproporción entre el elevado número de candidatos potenciales a ser trasplantados y el relativamente escaso número de donantes de órganos. Esta desproporción persiste aún cuando se realizan esfuerzos para incrementar el número de donantes de órganos, mediante la aceptación de donantes subóptimos (edad avanzada, hígado graso, obesidad) y la utilización de técnicas quirúrgicas especiales (donantes vivos, split-liver).

Es importante señalar que existen distintos criterios para la asignación de órganos, de acuerdo a las políticas nacionales de salud, ellas consideran tanto el tiempo de incorporación a la lista de espera, o como ocurre en los centros norteamericanos desde 2002, la asignación de acuerdo a la gravedad, para lo cual se utilizan predictores de sobrevida, ya sean el Child-Pugh o especialmente el MELD (Model of

Tabla 1. Indicaciones clínicas del trasplante hepático

<ol style="list-style-type: none"> 1. De acuerdo a instalación de daño hepático: <ol style="list-style-type: none"> A. Agudo Insuficiencia hepática fulminante B. Crónico Daño hepático hepatocelular Colestasias crónicas Tumorales 2. De acuerdo a criterio de asignación de órganos: <ol style="list-style-type: none"> A. Criterio de supervivencia o gravedad (MELD o Child-Pugh) B. Criterio de tiempo de incorporación en la lista de espera C. Criterio de calidad de vida (prurito intratable, colangitis a repetición, encefalopatía crónica) 3. De acuerdo a edad <ol style="list-style-type: none"> A. Pediátricos (Predictor PELD) B. Adultos (Predictor MELD) 4. Indicaciones especiales <ol style="list-style-type: none"> A. Trastornos o enfermedades metabólicas B. Síndrome hético-pulmonar y porto-pulmonar C. Enfermedad ósea-metabólica

End-Stage Liver Disease), que incluye la determinación de bilirrubina total, la creatinina sérica y la protrombina expresada como INR.

En el envío de pacientes a un centro de TH y la selección de pacientes candidatos a TH deben tenerse en consideración tres aspectos fundamentales: las enfermedades susceptibles de tratamiento mediante TH, el momento adecuado para realizar esta terapéutica y sus contraindicaciones.

1. Indicación de TH en la enfermedad hepática crónica

Esta indicación puede establecerse de acuerdo a los criterios de sobrevida. También, en casos menos frecuentes, en relación a criterios de calidad de vida, o bien frente a trastornos específicos, como en el síndrome hético o porto-pulmonar (Tabla 1).

Historia natural

Indicación en cirrosis post necróticas o hepáticas (no biliares)

En relación con la sobrevida, ésta va a estar influida por la historia natural de la enfermedad, donde la aparición de complicaciones como ascitis, encefalopatía y la hemorragia variceal hacen que el paciente requiera de una adecuada evaluación frente a la posibilidad de necesitar de un trasplante. Debiera, caso a caso, evaluarse la sobrevida

establecida de acuerdo a la historia natural de su complicación y compararla con las cifras locales de sobrevida post trasplante hepático, para finalmente definir el potencial beneficio de un trasplante.

El ascitis constituye uno de los elementos clínicos del Child-Pugh y por sí mismo establece una mortalidad de 50% a 3 años. Sin embargo, la asociación con otros parámetros o elementos clínicos permiten identificar a aquellos pacientes con elevado riesgo de fallecer a corto plazo. Los principales parámetros identificados como factores de mal pronóstico en ellos son: ascitis refractaria al tratamiento habitual, trastornos de la función renal (insuficiencia renal funcional, hiponatremia y reducción en el clearance de agua libre), antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea, trastornos hemodinámicos sistémicos (hipotensión arterial, aumento de renina plasmática), hipoalbuminemia, desnutrición.

La encefalopatía hepática constituye otro elemento indicativo de insuficiencia hepática también presente en el Child-Pugh. Constituye un buen predictor de menor sobrevida, especialmente en aquellos pacientes con puntaje de Child-Pugh mayor o igual a 8. Es importante considerar que en aquellos pacientes con buena función hepatocelular, en los cuales se desarrolla encefalopatía hepática, debiera estudiarse la presencia de shunt porto-sistémico. En este subgrupo, esta complicación pierde la capacidad para predecir sobrevida.

La hemorragia variceal ha sido evaluada en numerosos estudios que han demostrado que el factor pronóstico más importante es el grado de severidad de la hepatopatía subyacente. De esta manera, aquellos cirróticos que hayan sangrado de várices y que tengan un Child-Pugh C, tienen una alta mortalidad a corto y mediano plazo.

Indicación en colestasias crónicas

Estas enfermedades corresponden a colestasias crónicas que pueden desarrollar cirrosis hepática e insuficiencia hepática. Sin embargo, tienen un comportamiento e historia natural relativamente distinta de las cirrosis post-necróticas o hepatíticas. Las dos colestasias crónicas no congénitas más frecuentes son la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria.

En ellas existen baremos específicos diseñados para cada una, y que permiten predecir en forma bastante exacta su sobrevida. El baremo en cirrosis biliar primaria de la Clínica Mayo está basado en 5 variables que incluyen bilirrubina, albúmina, protrombina, edad y ascitis. Existen formas simplificadas para su uso clínico y que inclu-

yen la presencia de bilirrubina total > 10 mg/dL, dado que las complicaciones aparecen con hiperbilirrubinemia superior a ella. Además, la asociación a elementos de insuficiencia hepatocelular (descenso de albúmina, protrombina o encefalopatía hepática), y la presencia de ascitis. Estos mismos criterios son también utilizados en la evaluación de un paciente con colangitis esclerosante primaria.

En los cuadros colestásicos existen también criterios de calidad de vida donde debe considerarse la posibilidad de un trasplante, como el prurito intratable y la colangitis a repetición.

MELD (model of end-stage liver disease)

Desde el año 2002 los centros norteamericanos cambiaron el criterio de enlistamiento, donde el período desde la incorporación a la lista de espera fue reemplazado, utilizando el criterio de gravedad para la asignación de órganos. Para ello ha sido incorporado el MELD, que es un predictor con potencia igual o superior al Child-Pugh, y que fue validado para establecer la sobrevida a corto y mediano plazo en pacientes cirróticos con distintas etiologías, ya sean cirrosis biliares o postnecróticas, y en que la asociación de dicho predictor con las situaciones clínicas de descompensación como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y hemorragia variceal, no demostraron mejorar significativamente su potencia.

El MELD tiene las ventajas de ser reproducible y comparable para pacientes de distintos lugares y centros, utiliza variables objetivas continuas, sin tener elementos clínicos subjetivos como ocurre en el Child-Pugh.

En general, se requiere de al menos 15 puntos en el MELD para plantear la incorporación en un listado de espera de trasplante, donde recibe un órgano aquel paciente que presente el puntaje más alto.

Tiene el inconveniente que requiere de una asignación especial de puntaje para la indicación de trasplante en patologías tumorales, o metabólicas, o en aquellas situaciones clínicas especiales. Por otro lado, el hecho de trasplantar fundamentalmente a los pacientes más enfermos, genera un incremento en los costos derivados de todo el proceso de trasplante, lo que ha generado dificultades para su incorporación en el resto de los centros a nivel mundial.

Contraindicaciones del trasplante hepático

Las contraindicaciones varían entre los distintos centros y en el tiempo. Por ejemplo, la inicial mala experiencia con el trasplante relacionado al virus B de la hepatitis condujo a muchos centros a definirlo

como una contraindicación. Luego, con el mejor conocimiento viral y la aparición de antivirales que permitieron llegar al trasplante con bajas o indetectables niveles de carga viral, han logrado mejorar importantemente la sobrevida de estos pacientes, y así ser reincorporada como una indicación universalmente aceptada.

Las contraindicaciones pueden ser absolutas o relativas (ver Tabla 2). Las absolutas se han reducido en los últimos años e incluyen la presencia de una enfermedad extrahepática mortal a corto plazo, ya sea neoplásica o funcional. Infección no controlada extrahepática. Alcoholismo o drogadicción activa. Factores psicosociales que pronostiquen una inadecuada recuperación en el postrasplante.

Las relativas incluyen la edad, donde el factor más importante es la edad funcional más que cronológica. Una serie publicada por la UCLA demuestra una excelente sobrevida a 5 años de septuagenarios sometidos a TH. La presencia de trombosis portal, existiendo en la actualidad técnicas quirúrgicas que permiten en la mayoría de los casos solucionar este problema. Infecciones crónicas como el VIH, con centros que en la actualidad incorporan a estos pacientes. Existen además grupos con incorporación en protocolos de estudio de colangiocarcinoma con aceptable sobrevida en casos seleccionados, que tradicionalmente ha constituido una contraindicación. La historia de neoplasia previa debe ser cuidadosamente considerada, en general se acepta la incorporación en pacientes sin evidencias de recidiva luego de 5 años de evolución.

Tabla 2. Contraindicaciones del trasplante hepático

<p><i>Absolutas</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Neoplasia activa extrahepática.2. Neoplasia hepática con invasión microvascular o difusa.3. Infección activa y no controlada fuera del sistema h�pato-biliar.4. Alcoholismo o drogadicción activa.5. Trastornos cardiovasculares o pulmonares severos y otras condiciones mórbidas severas asociadas.6. Factores psicosociales adversos.7. Muerte cerebral. <p><i>Relativas</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Edad2. Colangiocarcinoma3. Trombosis de vena porta4. Infecciones crónicas o refractarias5. Infección por VIH6. Neoplasia previa7. Enfermedad psiquiátrica activa8. Pobre apoyo social
--

2. Indicación de TH en insuficiencia hepática fulminante

La insuficiencia hepática fulminante incluye múltiples alteraciones funcionales, siendo las más importantes la ictericia, los trastornos de coagulación y la encefalopatía. Esta última está causada por encefalopatía hepática, asociada a presencia de edema cerebral y eventualmente a trastornos metabólicos, tanto hidroelectrolíticos como de hipoglicemia.

Los pacientes con hepatitis aguda fulminante deben ser trasladados a centros que cuenten con la posibilidad de efectuar un trasplante hepático de urgencia. En esta situación existe la posibilidad de activar al paciente como urgencia nacional, permitiéndosele la asignación del primer órgano disponible, en general ABO compatible.

La presencia de encefalopatía III/IV establece que los pacientes deban ser considerados como potenciales candidatos, y que reciban un manejo especializado en unidades de intensivo que permitan dar el adecuado soporte general, que incluye protección de la vía aérea, medición de PIC (presión intracerebral) continua con control terapéutico de ésta, manejo hemodinámico, y metabólico por el riesgo de hipoglicemias, y especialmente evitar el riesgo de infecciones que se producen frecuentemente en este grupo de pacientes. Ver capítulo correspondiente.

Crterios de indicación de trasplante en insuficiencia hepática fulminante

I. *El grupo del King's College* ha podido validar de manera prospectiva, criterios analizados en forma retrospectiva, y que establecen las pautas para indicar el momento del trasplante en insuficiencia hepática fulminante de etiologías tanto relacionadas a la intoxicación por paracetamol como por otras causas.

En aquellos pacientes con intoxicación por paracetamol, los parámetros de riesgo son:

- a) Un pH arterial menor de 7,3 independiente del grado de encefalopatía.
- b) Tiempo de protrombina mayor de 100 segundos (INR > 7) y creatinina sérica mayor de 3,4 mg/dL en pacientes con encefalopatía grado III-IV.

La acidosis severa está asociada con una mortalidad del 95%, mientras que la presencia de cualquiera de los otros 2 factores pronósticos adversos, tiene una mortalidad del 55%

En los pacientes con otras etiologías, los parámetros analizados con más valor pronóstico son:

- a) Tiempo de protrombina mayor de 100 segundos (INR > 7) independiente del grado de encefalopatía.
- b) Etiología de la insuficiencia hepática (hepatitis noA-E, reacciones al halotano u otros fármacos).
- c) Edad del paciente (menos de 10 años o mayor de 40 años).
- d) Período desde la aparición de la ictericia hasta el desarrollo de encefalopatía mayor de 7 días.
- e) Bilirrubina total mayor de 18 mg/dL.
- f) Tiempo de protrombina mayor de 50 segundos (INR > 3,5).

La presencia de uno solo de estos factores está asociada con una mortalidad de 80%, y 3 criterios una mortalidad de 95%.

Con estos datos, las recomendaciones para establecer el momento del trasplante hepático deben considerar:

1. En la intoxicación por paracetamol, el trasplante estará indicado cuando el pH sea < 7,3, independiente del grado de encefalopatía, o cuando se cumplan los criterios de protrombina y creatinemia asociado a encefalopatía avanzada.
2. En los pacientes con insuficiencia hepática por otras causas, debe considerarse el TH cuando el tiempo de protrombina sea superior de 100 segundos (INR > 7) o cuando existen 3 o más de los otros criterios de gravedad mencionados, en asociación con encefalopatía hepática avanzada.

II. *Criterios de Clichy*: Este grupo ha establecido otros criterios simplificados para establecer el momento de indicar el trasplante, que son la presencia de encefalopatía hepática avanzada con factor V < 20% en menores de 30 años y < 30% en mayores de 30 años.

III. *El grupo de Pittsburgh* ha establecido criterios adicionales y que incluyen la valoración de la volumetría hepática, a través de la tomografía axial multicorte, y que no requieren de uso de contraste endovenoso. El volumen de 700 a 900 cc establece una conducta expectante. Si es menor de 700 cc, se sugiere la indicación de activación de trasplante.

Existe también la posibilidad de valorar la cantidad de necrosis lobulillar, especialmente a través de la biopsia hepática transyugular dada la frecuente coagulopatía, objetivando necrosis masiva o sub-masiva.

Las contraindicaciones generales en los casos de insuficiencia hepática aguda fulminante incluyen aquellas que se establecen en los casos crónicos junto a situaciones clínicas específicas:

- a) Presión de perfusión cerebral <40 mmHg durante más de 2 horas.
- b) PIC mayor de 50 mmHg en forma sostenida.
- c) Complicaciones incontrolables e irreversibles que incluyen, shock séptico, distress respiratorio, daño cerebral irreversible, hemorragia cerebral, etc.
- d) Mejoría espontánea de la función hepática.

3. Indicaciones en hepatocarcinoma

Existe una progresiva evidencia que establece al TH como el tratamiento de elección para esta patología, dada las complicaciones de la cirugía en pacientes cirróticos, especialmente aquellos con hipertensión portal, su alta frecuencia de recidiva y, junto a ello de su carácter frecuentemente multifocal.

Los criterios de indicación de trasplante tradicionalmente aceptados son los de Milán (1996), y que establecen la presencia de lesión única de 5 cm ó 3 de hasta 3 cm cada una. Esos criterios demostraron un sobrevida actuarial a 4 años de 75% y sobrevida libre de recurrencia de 83%. En la actualidad están siendo revisados por la propuesta de los criterios expandidos de la Universidad de California de San Francisco (UCSF) y que sugiere ampliar a una lesión única de hasta 6,5 cm de diámetro, o bien 2 ó 3 lesiones, siendo la mayor de hasta 4,5 cm y con un diámetro total del tumor de hasta 8 cm.

También están en desarrollo estudios prospectivos que evalúan el “downstaging” de las lesiones, mediante terapias percutáneas como la alcoholización o la ablación por radiofrecuencia, o la quimioembolización transarterial, que permitan llevar a los pacientes a criterios de indicación de trasplante. También han sido utilizadas para evitar que los pacientes salgan de la lista de espera por crecimiento tumoral, especialmente en aquellos lugares con prolongada espera para el trasplante.

Referencias

- 1.- O’Leary J, Lepe R, Davis G. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 134: 1764-76.
- 2.- Freeman R. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation:

- a 5-year score card. *Hepatology* 2008; 47: 1052-7.
- 3.- Said A, Lucey M. Liver transplantation: an update 2008. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 339-45.
 - 4.- Rimola A, Navasa M, Rodés J, et al. Indications for liver transplantation. En: *Liver transplantation: practice and management*. Neuberger J, Lucey M eds. London: BMJ Publishing Group, 1994; págs 34-104.
 - 5.- Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 482-7.
 - 6.- Bustamante J, Rimola A, Ventura P, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-5.
 - 7.- O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
 - 8.- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
 - 9.- Yao F, Xiao L, Bass N, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007; 7: 2587-96.
 - 10.- Lipshutz G, Hiatt J, Ghobrial R, et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarians: a single-center experience. *Arch Surg* 2007; 142: 775-81.

LITIASIS BILIAR

DR. JUAN FRANCISCO MIQUEL POBLETE

Epidemiología

La colelitiasis por cálculos de colesterol es una enfermedad de interés permanente en la medicina occidental, por su alta prevalencia y por el alto costo para los sistemas de salud. En Chile, esta patología corresponde a un tercio de las intervenciones quirúrgicas anuales, con una tasa de colecistectomía de aproximadamente 30.000 por año. Se estima que estas tasas están muy por debajo de los estándares internacionales de acuerdo a nuestra realidad epidemiológica. Las prevalencias más altas se observan en poblaciones latinas con ancestro amerindio, siendo particularmente frecuente en Chile, donde se ha demostrado una prevalencia de 38,5 y 17,2% en mujeres y hombres mayores de 20 años, respectivamente. A partir de los 50 años, la frecuencia de colelitiasis es tan alta como 60% en mujeres y cercana al 50% en hombres (Figura 1).

Factores de riesgo

1. *No modificables*: Edad, sexo femenino, ancestro amerindio, factores genéticos.

2. *Potencialmente modificables*: Obesidad, resistencia insulínica, diabetes mellitus, baja brusca de peso en obesos mórbidos, vida sedentaria, embarazos frecuentes, colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia, drogas hipolipemiantes (clofibrato).

Formas de presentación clínica

Los datos anamnésicos, examen físico, estudio de imágenes y laboratorio permiten configurar tres etapas de presentación clínica: el estado asintomático, el estado sintomático, y la etapa de complicaciones (Figura 2).

1. *Colelitiasis asintomática*

La mayoría de los pacientes con colelitiasis (50 a 80%) no tienen síntomas y a su vez, muchos pacientes portadores de litiasis vesicular pueden tener síntomas digestivos no atribuibles a esta enfermedad,

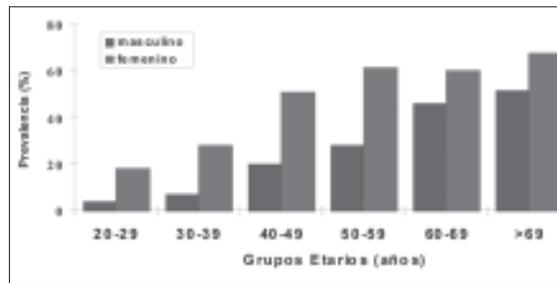


Figura 1. Prevalencia de colelitiasis por sexo y edad en población hispana chilena (1995).

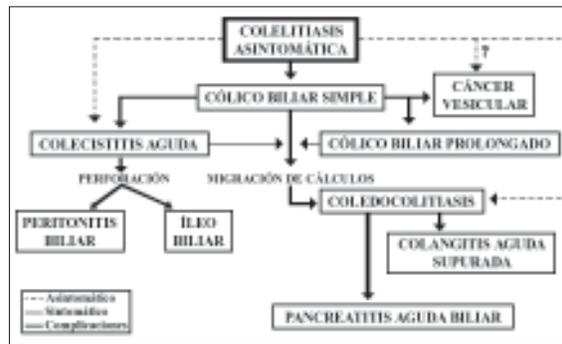


Figura 2. Formas clínicas de presentación de la litiasis biliar.

sino que a otras enfermedades digestivas crónicas altamente prevalentes como dispepsia y síndrome de intestino irritable (*litiasis asintomática en pacientes sintomáticos*). La tasa de conversión de asintomático a cólico biliar simple es de 1 a 2% anual en poblaciones anglosajonas, y de 3 a 4% anual en población hispana. Complicaciones agudas se desarrollan en 0,1 a 0,3% de los portadores asintomáticos por año, pudiendo ser mayor esta frecuencia en poblaciones de elevada prevalencia como en Chile.

2. Colelitiasis sintomática no complicada (cólico biliar simple):

El único síntoma específico atribuible a colelitiasis es lo que denominamos COLICO BILIAR. El cólico biliar simple es aquella crisis de dolor abdominal de más de 15 minutos hasta 4 horas de duración caracterizado por: 1) *localización*, en epigastrio y/o hipocondrio derecho, que puede irradiarse al dorso derecho; 2) *intensidad*, al menos un ataque debe tener el antecedente de haber sido intenso limitando

la actividad, produciendo dificultad respiratoria o requiriendo drogas analgésicas. Generalmente, se asocia a vómitos que no alivian las molestias y 3) *temporalidad*, aparece 1 a 3 horas después de una comida o en la noche.

3. *Colelitiasis sintomática complicada*

Colecistitis aguda: El *cólico biliar complicado con colecistitis aguda* se caracteriza por ser más prolongado (horas o días); sólo cede parcial y transitoriamente con analgésicos, y recidiva de manera precoz. Con frecuencia se acompaña de vómitos, calofríos y fiebre. A menudo, el dolor ocupa todo el hemiabdomen superior y se irradia en faja al dorso. El examen del abdomen muestra frecuentemente defensa muscular involuntaria o una masa dolorosa en la región vesicular con tope inspiratorio (signo de Murphy). Los exámenes de laboratorio pueden mostrar leucocitosis y desviación a izquierda en el hemograma y algunos signos de deshidratación (BUN elevado). Ocasionalmente puede existir una elevación moderada de amilasa sérica (< 1.000 U/L). Hasta un 25% de los casos de colecistitis "aguda" presentan ictericia durante su evolución, ya sea por una coledocolitiasis asociada, por la compresión del colédoco por un cálculo vesicular grande enclavado en el bacinete o a una colestasia por endotoxinas bacterianas. Esta complicación constituye una emergencia médica y el tratamiento es la colecistectomía precoz (dentro de 48 a 96 h), idealmente laparoscópica.

Un cuadro de colecistitis aguda no tratada puede resolverse espontáneamente en aproximadamente el 50% de los pacientes en 7 a 10 días o bien evolucionar al desarrollo de un *empiema* o *perforación* vesicular, excepcionalmente fulminante, generando una *peritonitis* biliar o más frecuentemente con un plastrón ya establecido, constituyéndose un *absceso perivesicular*. La *fístula biliodigestiva* se establece cuando este plastrón se comunica con el tubo digestivo. El paso de un cálculo grande al duodeno a través de estas fístulas puede conducir a un *íleo biliar*. Todas estas complicaciones son de tratamiento quirúrgico: los cuadros infecciosos requieren de tratamiento antibiótico asociado de amplio espectro.

Colédocolitiasis: En aproximadamente 5 a 10% de los pacientes con litiasis vesicular sintomática, coexisten cálculos en la vía biliar. La forma clásica de presentación de la coledocolitiasis es de dolor, ictericia, coluria y fiebre. Sin embargo, esta tríada sólo se observa en un tercio de los pacientes. La bioquímica hepática muestra evidencias de colestasia y elevación transitoria de transaminasas que pueden llegar

a valores de 500 U/L o más. Desde un punto de vista clínico, *la existencia de ictericia asociada a dolor abdominal tipo cólico biliar debe hacer pensar, como primera posibilidad, en una obstrucción de la vía biliar*. A su vez, todo paciente con dolor abdominal tipo cólico biliar asociado a *elevación transitoria* (3-5 días) de transaminasas (con o sin hiperbilirrubinemia), tiene como primera posibilidad diagnóstica una obstrucción transitoria de la vía biliar.

Colangitis bacteriana aguda (o *colangitis supurada*): Al sobrevenir el enclavamiento de un cálculo coledociano en la ampolla, suele desencadenarse una infección aguda que asciende por la vía biliar pudiendo constituir una septicemia grave. Esta complicación de la litiasis biliar constituye una *urgencia médico-quirúrgica*. Los síntomas más frecuentes de la colangitis supurada son dolor en hipocondrio derecho, ictericia y fiebre acompañada por calofríos (50 a 70% de los casos; *triada de Charcot*). A las pocas horas de evolución aparece un compromiso hemodinámico que puede evolucionar hacia el shock séptico, y alteraciones de conciencia que pueden llegar al coma (10% de los casos). La mortalidad global es de 5%, pudiendo ser de hasta 40% en pacientes con patología asociada.

Otras complicaciones de alta mortalidad de la colelitiasis son la *pancreatitis aguda biliar* y el desarrollo de *cáncer vesicular* los cuales serán discutidos en otros capítulos.

Diagnóstico (Figura 3)

Ecografía abdominal: Es el examen de elección para demostrar colelitiasis. Es no invasivo, de bajo costo, y permite ver cálculos mayores de 5 mm de diámetro con una sensibilidad y especificidad \geq al 95%. La ecografía nos puede entregar información adicional relevante para la toma de decisiones terapéuticas: tamaño, número y volumen de cálculos, grosor de la pared, presencia de pólipos, distensibilidad y eventualmente función contráctil de la pared vesicular. La ecografía abdominal tiene una baja sensibilidad para microlitiasis (cálculos de 1-5 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 (drenaje biliar duodenal) pueden detectar microlitiasis con elevada sensibilidad y especificidad en 70 a 90% de los casos. La ecografía abdominal puede certificar el diagnóstico de *colecistitis aguda*, en 85 a 96% de los casos. Los hallazgos de mayor utilidad son la presencia de cálculo impactado en el bacinete vesicular, con una vesícula biliar distendida y con paredes

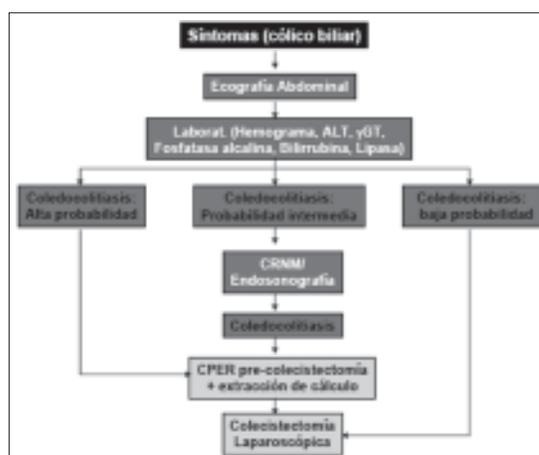


Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de enfermedad litiasica sintomática (modificada de ref. 10).

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 ($> a$ 6-7 mm con vesícula *in situ*; > 8 ó 10 mm en pacientes colecistectomizados) o incluso mostrar una imagen hiperecogénica en su interior sugerente de litiasis, sin embargo, esto ocurre en no más del 40% de los casos (sensibilidad $< 40\%$).

Colangiografías: Estas técnicas radiológicas permiten evidenciar cálculos en los conductos biliares principales mediante el uso de medios de contraste que son introducidos directamente a través del hígado (transparietohepática) o más frecuentemente por vía endoscópica en forma retrógrada por la ampolla de Vater (colangio-pancreatografía-endoscópica-retrógrada, CPER). Actualmente, disponemos de técnicas no invasivas de alto rendimiento utilizando resonancia nuclear magnética (colangio-resonancia, CRNM) y la endosonografía. Se acepta que la CPER es la técnica de elección en pacientes con elevada probabilidad pre-test de coledocolitiasis (vía biliar dilatada > 7 mm, elevación de bioquímica hepática). Diversos estudios han demostrado que la CRNM y la endosonografía tienen rendimientos similares y son los exámenes de elección en enfermos con una probabilidad pre-test intermedia de coledocolitiasis. Estos exámenes menos invasivos permiten seleccionar a quienes se beneficiarán con una CPER con fines terapéuticos y así evitar exponerlos a riesgos de complicaciones asociadas con esta técnica invasiva.

Otras técnicas: La *colecistografía oral* ha sido desplazada por la ecografía abdominal. Una *radiografía simple de abdomen* puede ser útil para visualizar cálculos vesiculares calcificados (poco frecuentes), una pared vesicular calcificada (denominada *vesícula en porcelana*) o complicaciones como aire en la vía biliar (*neumobilia* por una fistula bilio-digestiva), o íleo mecánico por obstrucción intestinal producida por un cálculo biliar impactado generalmente en la válvula ileocecal (*ileo biliar*).

Tratamiento

Colelitiasis asintomática: Estudios poblacionales realizados en países de baja prevalencia muestran que los cálculos asintomáticos son benignos y no requieren en general ser tratados desde un punto de vista costo/beneficio. Sin embargo, estos estudios fueron randomizados en la era de la colecistectomía clásica, y no existen estudios RCT (randomized controlled trial) comparando colecistectomía laparoscópica vs no-cirugía en pacientes con litiasis silente. En Chile, la tasa de conversión de asintomáticos a sintomáticos o complicaciones es de aproximadamente 5% anual con una evolución más "agresiva" que en países de baja prevalencia (Nervi, Miquel y col, datos no publicados). Esto permitiría apoyar una conducta más proclive a la colecistectomía profiláctica en sujetos asintomáticos. Esta tendencia se ve reforzada por la alta prevalencia de cáncer vesicular en nuestra población. Sin embargo, nuestra realidad epidemiológica nos indica que las tasas de colecistectomías en pacientes sintomáticos están aún muy por debajo de estándares internacionales, y por ahora, en espera de nuevas evidencias, los esfuerzos en nuestro país *deben estar centrados en solucionar primero oportunamente el problema de todos los litiásicos sintomáticos*. Sin perjuicio de lo anterior, existen algunas recomendaciones aceptadas de colecistectomía en pacientes asintomáticos (Tabla 1).

Colelitiasis sintomática no complicada: Una vez presentado un cólico biliar simple, existe 60-70% de probabilidades que recurra en el futuro próximo (2 años). A su vez, la probabilidad que se convierta en un cólico biliar complicado es 1-5% por año. La *colecistectomía laparoscópica electiva*, es el único tratamiento definitivo. El uso de antiinflamatorios puede disminuir el riesgo de progresión de cólico biliar simple a colecistitis aguda y se recomienda su uso. Nuestro gobierno ha reconocido la realidad epidemiológica de esta enferme-

Tabla 1. Indicaciones recomendadas de colecistectomía profiláctica en pacientes litíasicos asintomáticos

- Coledocolitiasis asociada
- Pólipo vesicular asociado
- Vesícula en porcelana
- Lumen vesicular no visualizado en ecografía (WES)
- Cálculos grandes (> 2,5 cm)
- Volumen de cálculos múltiples > 6 ml
- Antecedentes familiares de cáncer vesicular

- Otras aconsejables:
 - Colecistectomía *al pasar*, en cirugías abdominales por otras causas (cirugía vascular, gastrectomía, otras)
 - Detección a edades tempranas de la vida (< 15 años)
 - Alta ruralidad
 - Poblaciones con alta incidencia de cáncer vesicular (Mapuches)
 - Temor del paciente a desarrollar cáncer vesicular

dad. En el año 2007 se incorporó a las garantías GES, la colecistectomía oportuna en *pacientes litíasicas sintomáticas entre los 35 y 49 años*, programa que se está llevando a cabo en nuestros sistemas de salud a lo largo del país. Se espera que esta intervención garantizada contribuya a disminuir las complicaciones asociadas a litiasis biliar (cáncer vesicular y otras) en las décadas siguientes (www.minsal.cl).

Colecistitis aguda: El tratamiento de la colecistitis aguda es quirúrgico, excepto en los raros casos en que hay contraindicación absoluta por patología concomitante. Es recomendable el uso de antibióticos aunque no haya evidencia de infección, pues disminuyen las complicaciones. Estudios de RCT recomiendan la colecistectomía laparoscópica precoz (dentro de las 48 a 96 h) como la terapia de elección, dependiendo del grado de competencia del equipo quirúrgico. Efectuar la cirugía más tardíamente se asocia sólo a estadías hospitalarias más prolongadas. La colecistectomía clásica continúa siendo una conducta frecuente y válida en nuestro medio.

Coledocolitiasis simple: La historia natural de la coledocolitiasis asintomática difiere universalmente de la colelitiasis asintomática, ya que el 75% se hará sintomática en algún momento de su evolución y puede debutar con complicaciones. El objetivo del tratamiento es extraer los cálculos, y la forma como ésto se realice dependerá de las condiciones del paciente por un lado, como de los recursos técnicos disponibles en cada centro asistencial.

Si el paciente presenta *coledocolitiasis asociada a colelitiasis*, y la presencia de cálculos coledocianos ha sido establecida previo a

una intervención quirúrgica, el procedimiento más aceptado es intentar la extracción de los cálculos por vía endoscópica (CPER asociada a papilotomía y extracción endoscópica de cálculos), para luego proceder con 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 *expertise*.

Si no se cuenta con CPER, o el paciente tiene contraindicación para cirugía laparoscópica, se puede resolver ambas condiciones con cirugía clásica, realizando una coledocostomía intraoperatoria para extraer los cálculos; esta alternativa requiere dejar en la vía biliar un drenaje (sonda-T) para evitar una complicación postoperatoria (biliperitoneo).

Si el *paciente tiene coledocolitiasis pero no tiene vesícula biliar in situ* (colecistectomía previa), la forma más conveniente de extraer los cálculos de la vía biliar es por vía endoscópica (CPER más papilotomía y extracción de cálculos). Si no es posible extraer los cálculos por CPER (cálculos muy grandes, limitaciones técnicas, etc.) o no se dispone de esta técnica en el centro respectivo, deberá procederse con cirugía clásica abierta. Si no existe evidencia clínica de infección no se recomienda el uso de antibióticos profilácticos previo a la CPER.

Al igual que otras áreas de la medicina, la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica y endoscópica) es un área de rápido desarrollo tecnológico y conceptual, por lo cual las actuales recomendaciones basadas en evidencias serán necesariamente dinámicas y susceptibles de cambios.

Colangitis aguda: El tratamiento consiste en medidas de soporte general (cardiovascular, hidroelectrolítico, ácido-base) e inicio de tratamiento antibiótico parenteral (cubriendo gérmenes gram negativos y anaerobios). Debe procederse a drenar la vía biliar infectada dentro de las primeras 72 horas de evolución, ya sea por vía endoscópica (CPER) o cirugía abierta, procedimiento que debe ser realizado en forma urgente si el paciente se presenta con un shock séptico grave o evoluciona tórpidamente con el tratamiento inicial. Si no es posible extraer los cálculos en una primera oportunidad, se puede instalar una

sonda nasobiliar o prótesis biliar mediante CPER, lo que permite drenar la vía biliar infectada y una vez resuelto el cuadro séptico se puede volver a intentar extraer los cálculos.

Referencias

- 1.- Miquel J F, Covarrubias C, Villaroel L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 115: 937-46.
- 2.- Amigo L, Zanlungo S, Mendoza H, Miquel J F, Nervi F. Risk factors and pathogenesis of cholesterol gallstones: state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999; 3: 241-6.
- 3.- Straberg S, Clavien P. Cholelithiasis: Lithotherapy for the 1990s. *Hepatology* 1992; 16 (S): 820-39.
- 4.- Ransohoff D, Gracie W, Wolfenson L, et al. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. *Ann Intern Med* 1983; 99: 199-204.
- 5.- Gracie W, Ransohoff D. The natural history of silent gallstones. *N Engl J Med* 1982; 307: 798-800.
- 6.- Attili A, De Santis A, Capri R et al. The natural history of gallstones: The GREPCO Experience. *Hepatology* 1995; 21: 656-60.
- 7.- Friedman G, Raviola C, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 127-36.
- 8.- Fromm H. (Ed) Current management of gallstones. *Semin Liv Dis* 1990; 10: 149-230.
- 9.- Pérez-Ayuso R, Hernández V, González B, et al. Historia natural de la coleditiiasis: Incidencia de colecistectomía en un área urbana y una rural mapuche, en la última década. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 723-30.
- 10.- Lammert F, Miquel J F. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl 1): S124-35.

— ENFERMEDADES NO LITIÁSICAS — DE LA VÍA BILIAR

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES GATICA URETA

Introducción

La etiología más frecuente de enfermedad biliar en nuestro país sin duda es la litiasis biliar y sus complicaciones. En este capítulo revisaremos las enfermedades no litiásicas, de incidencia francamente menor, cuya importancia radica en el diagnóstico diferencial, lo que permitirá una terapia oportuna y adecuada. Siendo de resorte del especialista, gastroenterólogo y/o cirujano, debemos conocerlas, para un diagnóstico y derivación adecuada.

Enfermedades congénitas

Quiste coledociano

Es la malformación congénita más frecuente del tracto biliar. Más prevalente en asiáticos, sexo femenino y en 2/3 de los casos se presenta antes de los 10 años. Su forma de presentación más frecuente es ictericia colestásica en los primeros meses de vida, hepatomegalia y masa palpable. Si no es reconocida progresa a daño hepático crónico y sus complicaciones. En pacientes mayores se manifiesta con dolor epigástrico e ictericia, o por sus complicaciones: colangitis, absceso hepático, cirrosis biliar secundaria y pancreatitis recurrente.

En el diagnóstico, la ecotomografía es el método de elección para screening (incluso prenatal). En los últimos años, la colangio-resonancia ha desplazado a la CPRE (colangiografía endoscópica) en la visualización de la vía biliar, siendo además un método no invasivo.

El tratamiento de elección es la escisión del quiste y hepaticoyeyunoanastómosis, puesto que el riesgo de colangiocarcinoma es de 3%. Si las condiciones anatómicas no permiten la cirugía, se realiza descompresión o drenaje biliar interno con seguimiento periódico.

Dilatación congénita de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad de Caroli)

Enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por dilatación sacular segmentaria de conductos biliares intrahepáticos y litiasis secundaria, asociada a fibrosis hepática.

Se manifiesta por colangitis recurrente, absceso hepático o complicaciones derivadas de hipertensión portal, si predomina la fibrosis.

En el diagnóstico, la tomografía computada es la de mayor rendimiento, cuando la sospechamos y la ecotomografía es dudosa.

En tratamiento médico con ácido ursodeoxicólico en altas dosis, puede ser de ayuda para la disolución de los cálculos. Cuando la enfermedad se limita a un lóbulo puede efectuarse hepatectomía parcial. Si la enfermedad es difusa se recomienda el trasplante.

Enfermedades adquiridas

Colecistitis aguda alitiásica

Cuadro extremadamente grave, compromiso necro-inflamatorio vesicular cuya patogenia es multifactorial, fundamentalmente vascular y ectasia con infección secundaria.

Se presenta más frecuentemente en pacientes críticos, con ayuno prolongado, en ventilación mecánica, aunque es posible en pacientes ambulatorios portadores de Sida, vasculitis y otras infecciones.

Clínicamente se manifiesta por un cuadro séptico, leucocitosis importante, frecuentemente cursa con ictericia a diferencia de la colecistitis litiásica. Su curso es fulminante y en la mitad de los casos, ya existe una complicación en el momento del diagnóstico como gangrena, perforación, empiema o colangitis.

Lo más importante es la sospecha clínica precoz. La ecotomografía tiene una alta sensibilidad (70-90%) y especificidad (90%).

La terapia es restablecer hemodinamia, antibióticos de amplio espectro, considerando que estos pacientes se encuentran en terapia antibacteriana basal. Muchas veces se debe recurrir a la colecistostomía percutánea, por la gravedad del paciente. Si las condiciones lo permiten se practica colecistectomía laparoscópica o abierta. Otra opción es la colecistostomía endoscópica transpapilar e instalación de sonda nasobiliar.

Colangiopatía en Sida

Es la obstrucción de la vía biliar intra y extrahepática secundaria a infección (*Cryptosporidium* sp, *Microsporidium*, Citomegalovirus y *Cyclospora cayetanensis*, etc). Antes de la terapia anti-retroviral su prevalencia era de 25%, la que ha disminuido drásticamente. En general se observa en pacientes con $CD4 < 100/mm^3$.

Se expresa por epigastralgia, diarrea e ictericia (20% de los casos).

El compromiso papilar (10%), produce severo dolor, mientras que en los casos con colangitis esclerosante (50-60%) el dolor es menor.

El laboratorio muestra un patrón colestásico, con ascenso importante de GGT y fosfatasas alcalinas e hiperbilirrubinemia discreta. Tener presente que en esta enfermedad las alteraciones de las pruebas hepáticas pueden deberse a drogas, hepatitis viral, alcohol o neoplasia.

El diagnóstico se obtiene con ultrasonido y colangio-resonancia.

La estenosis papilar asociada a compromiso ductal intra-hepático es patognomónica de Sida. No existe terapia específica, sólo el manejo endoscópico de las estenosis cuando es posible.

Enfermedades parasitarias

- *Hidatidosis*

La rotura de un quiste hidatídico hacia la vía biliar produce cólico biliar, ictericia y colangitis. El diagnóstico se obtiene por imágenes: Eco, TAC, Colangio-resonancia.

El tratamiento es quirúrgico.

- *Ascariasis*

A. lumbricoides puede obstruir la vía biliar, su diagnóstico se obtiene con imágenes y examen parasitológico en deposiciones.

Terapia antiparasitaria y en ocasiones extracción endoscópica por colangiografía retrógrada.

- *Fascioliasis*

El compromiso de la vía biliar representa la fase obstructiva crónica de la infección con inflamación e hiperplasia de la vía biliar intra y extrahepática.

Puede manifestarse por cólico biliar recurrente y colangitis o fiebre prolongada, dolor abdominal, hepatomegalia y eosinofilia.

El diagnóstico es serológico (ELISA) junto a parasitológico en deposiciones, aspirado duodenal y rara vez biopsia hepática. La terapia es con triclabendazol.

Alteraciones motoras de la vía biliar-disfunción del esfínter de Oddi (DEO)

Dolor inespecífico hasta el cólico biliar, en casos severos obstrucción y dilatación coledociana, alteraciones bioquímicas de enzimas hepáticas o disfunción del esfínter pancreático, con episodios de pancreatitis recurrente, en ausencia de obstrucción anatómica.

Clasificación de Milwaukee

<p>Biliar</p> <p>Tipo I dolor + p. hepáticas > 2 veces drenaje biliar lento (< 45 min) dilatación vía biliar (> 12 mm)</p> <p>Tipo II dolor + 1 ó 2 de los criterios anteriores</p> <p>Tipo III dolor +</p>	<p>Pancreática</p> <p>I dolor + amilasa, lipasa > 2 veces drenaje pancreático lento (> 9 min) dilatación Wirsung (> 6 mm)</p> <p>II dolor + 1 ó 2 de los criterios anteriores</p> <p>III dolor +</p>
---	--

El gold estándar para el diagnóstico es la manometría, sin embargo, estudios recientes apoyan el costo-efectividad de la esfinterotomía, sin manometría.

Otro examen que puede ser de utilidad en DEO II es la colangiorensonancia con estimulación con secretina.

Terapia: esfinterotomía endoscópica cuando el cuadro es claro. Tratamiento con TNT o nitroglicerina, eventualmente antagonista de canales de calcio o inyección de toxina botulínica en la papila. La respuesta clínica positiva, apoya la indicación posterior de esfinterotomía endoscópica.

Tumores de los conductos biliares extrahepáticos

Mayor incidencia en colangitis esclerosante primaria, quiste coledociano y enfermedad de Caroli. La gran mayoría corresponde a colangiocarcinoma escirroso, nodular o papilar, sólo 10% es de células escamosas.

Síntomas frecuentes son ictericia, prurito, dolor en cuadrante superior derecho y disminución de peso, rara vez colangitis. Al examen ictericia, signos de grataje, hepatomegalia y en algunos casos signo de Courvoisier.

El laboratorio muestra aumento de GGT, fosfatasas alcalinas, hiperbilirrubinemia variable y leve aumento de transaminasas. Marcadores tumorales, Ca 19-9. De utilidad ecotomografía, colangiorensonancia y endosonografía, esta última nos informa acerca de profundidad, compromiso ganglionar, y permite punción con aguja fina para citología en tumores coledocianos distales.

La mejor opción terapéutica la tienen los tumores distales. De acuerdo a la etapificación, su tratamiento es quirúrgico (op. de Whipple). En tumores más proximales resección del hilio y hepaticoyeyunoanastomosis. Terapia endoscópica paliativa con instalación de prótesis.

Tumores de la papila

Constituye uno de los tumores periampulares, siendo el de mejor pronóstico.

Produce ictericia colestasia, rara vez sangrado digestivo. Las imágenes nos orientan al diagnóstico y la endosonografía permite definir profundidad.

Terapia puede ser endoscópica (resección sólo de la papila) o quirúrgica, dependiendo de la etapificación.

Referencias

- 1.- Berger Z. Disfunción del esfínter de Oddi. *Gastr Latinoam* 2001; 12: 121-5.
- 2.- Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, Vecchioli A, Marano P. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 156-64.
- 3.- Botoman V, Kozarek R, Novell L, et al. Long-term outcome after endoscopic sphincterotomy in patients with biliary colic and suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 165-70.
- 4.- Pereira S, Gillams A, Sgouros S, Webster G, Hatfield A. Prospective comparison of secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography with manometry in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction types II and III. *Gut* 2007; 56: 809-13.
- 5.- Kupferschmidt H, Schwery S, Schmid P, Bühler H. Bile duct cyst in adults. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 1117-23.
- 6.- McChesney J, Northup P, Bickston S. Acute acalculous cholecystitis associated with systemic sepsis and visceral arterial hypoperfusion: A case series and review of pathophysiology. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1960-7.
- 7.- Lefkowitz J. The liver in AIDS. *Semin Liv Dis* 1997; 17: 335-44.
- 8.- Miller W, Sechtin A, Campbell W, Pieters P. Imaging findings in Caroli's disease. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 333-7.
- 9.- Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. MRCP of congenital pancreaticobiliary malformation. *Abdom Imaging* 2007; 32: 129-33.
- 10.- Teixeira J, Malheiro L, Pontinha N, et al. Infectious factors in acute acalculous cholecystitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1484-6.

— CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR —

DR. XABIER DE ARETXABALA URQUIZA

El cáncer de la vesícula biliar fue descrito por primera vez en 1777, representa en estudios de autopsias, a través del mundo, el 80 a 95% de los tumores de la vía biliar. Constituye en la actualidad, en nuestro país, un importante problema de salud pública al constituirse en la principal causa de muerte por causa oncológica en la mujer y afectar de manera global a un importante número de mujeres en edades activas de la vida, con la consiguiente consecuencia social que ésto determina. En los hombres aún cuando no posee las proporciones observadas en la población femenina, representa también una causa común de muerte por causa oncológica.

De sus causas y del porque Chile posee esta alta incidencia, sin duda que la presencia de coleditiasis constituye un factor asociado de manera prácticamente general al cáncer de vesícula biliar. En nuestra población esta neoplasia se encuentra coincidente con coleditiasis en un porcentaje superior al 90% de las pacientes afectadas. Esta observación se hace más evidente, de la relación inversa existente entre tasas de colecistectomía y cáncer de la vesícula biliar descrita en Chile y otros países.

La concomitancia entre coleditiasis y este cáncer no es observada con igual frecuencia en otros países que presentan alta incidencia de cáncer de la vesícula biliar, tales como Japón e India. De hecho en Japón la coincidencia entre litiasis y neoplasia vesicular no supera el 60%.

Del análisis de la etiología, es posible también relacionar a la enfermedad con factores tales como infección biliar por *Salmonella*, efecto de productos químicos e incluso alimentos. La relación con la presencia de *Salmonella* en la vesícula biliar fue estudiada en Chile, donde se pudo comprobar que esta relación no era privativa de *Salmonella*, sino más bien con la presencia de bacterias en la bilis en general. Esta asociación podría tener relación con el efecto de las bacterias en la bilis y la transformación de productos contenidos en ella en factores de potencialidad carcinogénica.

Elementos químicos asociados a la enfermedad han sido descritos en otros países como India, donde existe alta incidencia de cáncer de vesícula a lo largo del territorio adyacente al río Ganges, el que sería

modo de transporte de elementos químicos que se distribuyen a lo largo de su territorio.

En Chile, la principal asociación es con la coleditiasis, sea sintomática o asintomática. Posiblemente, el efecto de la litiasis en el desarrollo del tumor estaría en relación al efecto de cuerpo extraño sobre la mucosa de la vesícula. Esta misma asociación determina que este cáncer sea una enfermedad común en diversos países a lo largo de la costa del pacífico tales como México, Bolivia, e incluso aéreas de los Estados Unidos.

Mediante el estudio de la edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico y el estado de la enfermedad, fue posible conocer el tiempo aproximado que tardaba una lesión preneoplásica en transformarse en un tumor incipiente e incluso avanzado. Mediante este análisis fue posible conocer que una lesión neoplásica tardaría aproximadamente 7 a 10 años en transformarse en una lesión *in situ* y entre 3 y 4 años en pasar de lesión incipiente a avanzada.

Diagnóstico

La localización en que el cáncer se ubica en la vesícula y su estado de invasión determina la presencia de sintomatología. La existencia de ictericia, uno de los síntomas más comunes, es debido a la invasión de las estructuras del pedículo hepático, lo que se asocia en general a irrecabilidad y baja sobrevida. Por otra parte, las lesiones ubicadas en el fondo de la vesícula biliar, son las que se asocian en general a una mejor sobrevida y a la posibilidad de un diagnóstico realizado con métodos de imágenes.

La ecotomografía constituye el método diagnóstico más común en un paciente que consulta por sintomatología digestiva. Este método diagnóstico es el citado más comúnmente como el primer examen que debe efectuarse en un paciente con sospecha de lesión vesicular. Sin embargo, la litiasis concomitante en la mayoría de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar determina que existan cambios inflamatorios en la pared de ella, lo que hace difícil la observación minuciosa de dicha área y la posibilidad de detectar lesiones en etapas tempranas. Eso mismo afecta a la tomografía axial computada y resonancia magnética como métodos iniciales en la evaluación de un paciente con sospecha de lesión vesicular. Estos métodos son preferentemente empleados en la etapificación de la enfermedad.

La colangiografía por resonancia magnética representa un método

de importancia fundamentalmente en la evaluación de un paciente con infiltración de la vía biliar, permitiendo conocer el patrón de invasión de ésta y la posibilidad de efectuar ya sea cirugía con carácter curativo, o la posibilidad de realizar terapias de tipo paliativas.

En relación a la utilización de exámenes serológicos, desafortunadamente los resultados han sido poco alentadores, fundamentalmente debido a la baja sensibilidad de los marcadores tumorales clásicamente utilizados como son el CEA y el Ca 19-9.

Debido a la baja sensibilidad de los exámenes previamente descritos, la gran mayoría de las lesiones tempranas de la vesícula biliar son detectadas luego del examen de la pieza de colecistectomía, extirpada por el diagnóstico de patología benigna.

Datos originados en nuestro centro corroboran lo anterior, de 50 pacientes portadores de un tumor muscular, en sólo dos de ellos se sospechó la presencia de un tumor previo a la colecistectomía. Esto sin duda deja de manifiesto la importancia que el examen de la pieza de colecistectomía posee como método diagnóstico y nos obliga a implementar protocolos de estudio que permitan el aumento de la pesquisa de lesiones tempranas. Asociado a lo anterior debemos considerar la importancia que el estudio de un epitelio intacto posee, posibilitando de este modo el diagnóstico tanto de lesiones tempranas como de lesiones preneoplásicas. Esto ha cobrado mayor importancia desde la implementación de la cirugía laparoscópica, observándose con frecuencia destrucción del epitelio ocurrido al momento de extraer la vesícula desde la cavidad abdominal.

Clasificación

La clasificación de una enfermedad neoplásica tiene por objetivo conocer el pronóstico y diseñar un probable tratamiento basado en parámetros objetivos relacionados al estado de progresión de la enfermedad. De las clasificaciones actualmente en uso, la TNM propuesta por la American Joint Committee on Cancer y la Unión Internacional Contra el Cáncer representan a nuestro entender la que otorga mayor facilidad en permitir conocer el pronóstico de la enfermedad, basado en parámetros objetivos fácilmente evaluables (Tabla 1). Debemos tener presente que en la mayoría de los pacientes, la pieza de colecistectomía será la base de la clasificación, por lo que ésta deberá permitir obtener la mayor cantidad posible de información basándose en datos fácilmente obtenibles de la pieza de colecistectomía.

De los factores empleados para clasificar a un paciente, el nivel de

profundidad de invasión constituye sin duda el factor más importante. Este factor es conocido en la totalidad de los pacientes sometidos a colecistectomía y permite inferir de manera cierta el pronóstico del paciente.

Otros factores empleados en la etapificación tales como la presencia de ganglios comprometidos u órganos adyacentes infiltrados no son posibles de evaluar en la totalidad de los pacientes. Además, la presencia de compromiso en cualquier localización diferente a la vesícula se asocia invariablemente a un mal pronóstico

Tratamiento

Sin duda, la cirugía continúa representando el tratamiento de elección de un cáncer de la vesícula biliar, desafortunadamente la posibilidad de realizar cirugía sin tumor macroscópicamente residual con carácter curativo, disminuye en la medida de que el nivel de invasión en la pared de la vesícula aumenta.

Tabla 1. Clasificación TNM

T0:	El tumor primario no puede ser evaluado		
Tis:	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1:	Tumor invade la lámina propia o túnica muscular		
T1a:	Lámina propia		
T1b:	Túnica muscular		
T2:	Invade el tejido conectivo peri-muscular, sin extenderse ni a la serosa o al hígado		
T3:	El tumor perfora la serosa o invade directamente estructuras vecinas tales como hígado, estómago, duodeno, páncreas o vía biliar extra-hepática		
T4:	El tumor invade la vena porta, arteria hepática o múltiples órganos y/o estructuras		
NX:	La diseminación linfática no puede ser evaluada		
N0:	No hay compromiso linfático regional		
N1:	Existe compromiso linfático en el conducto cístico ganglios peri coledocianos y/o hilio hepático		
MX:	Las metástasis no pueden evaluarse		
M0:	No hay metástasis a distancia		
M1:	Hay metástasis a distancia		
Stage 0:	Tis	N0	M0
Etapa IA	T1	N0	M0
Etapa IB	T2	N0	M0
Etapa IIA	T3	N0	M0
Etapa IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa III	T4	Cualquier N	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

En tumores con infiltración localizada a la mucosa y tumores *in situ*, la simple colecistectomía constituye el tratamiento de elección. La posibilidad de recidiva es muy baja como para indicar la realización de una reintervención y la resección de áreas potencialmente comprometidas. Incluso en estos pacientes es dudosa la indicación de exámenes de etapificación por su casi nula positividad.

Cuando la invasión del tumor compromete la túnica muscular existe discusión sobre la utilidad que la cirugía resectiva pueda tener en el manejo de estos pacientes. La sobrevida con la simple colecistectomía es sobre 80% a 5 años, y la posibilidad de encontrar tumor residual al momento de reoperar estos pacientes es muy baja lo que pone en duda la utilidad de indicar la reintervención. En estos pacientes se hace necesario el estudio de factores pronósticos que permitan conocer cual de entre los pacientes portadores de un tumor con infiltración de la túnica muscular se comportarán de manera más agresiva.

En los pacientes con invasión de la subserosa, la posibilidad de encontrar tumor residual en los ganglios o en el parénquima hepático es cercana al 15%. Este hecho justificaría la realización de algún tipo de cirugía tendiente a extirpar áreas potencialmente comprometidas al mismo tiempo de etapificar de mejor manera la enfermedad.

En la medida que la invasión tumoral progresa, la posibilidad de efectuar una resección curativa disminuye por lo que la ejecución de algún tipo de cirugía agresiva en estadios avanzados dependerá de la posibilidad de efectuar cirugía de tipo R0 (sin tumor residual luego de la resección).

La existencia de invasión vascular, ascitis, compromiso hepático difuso, invasión peritoneal, compromiso a distancia y pobre estado general constituyen contraindicaciones habituales para la resección.

Resecciones más amplias tales como resección pancreatoduodenal o resecciones extensas hepáticas no han mostrado ser más efectivas en cuanto al control de la enfermedad y sólo existen pequeñas series, la mayoría proveniente de centros japoneses que muestran sobrevida asociada.

Quimioterapia radioterapia

La aplicación de algún tipo de terapia adyuvante posterior al tratamiento curativo quirúrgico es sin duda una práctica común en nuestro medio, sin embargo, su real utilidad no ha sido demostrada en estudios que involucren un número importante de pacientes. Tradicionalmente el 5-fluoracilo fue la droga más comúnmente empleada, ya sea

sola o asociada a radioterapia. Sin embargo, la ausencia de estudios prospectivos randomizados limitó la obtención de resultados concluyentes. La introducción de drogas tales como gemcitabina, capecitabina, cisplatino e incluso recientemente bevacizumab, ha significado el empleo de nuevos esquemas de adjuvancia, muchos de ellos utilizados en otras neoplasias del ámbito pancreato-biliar. Sin embargo, nuevamente la escasez de trabajos con valor estadístico determina que estos esquemas deban usarse como parte de protocolos de investigación.

Paliación

Debido a su tardío diagnóstico, el cáncer de la vesícula es comúnmente diagnosticado en etapas en las que sólo cabe la posibilidad de tratamiento paliativo. La ictericia es el síntoma más común a paliar lo que se logra en porcentajes superiores al 80% mediante el empleo de terapia endoscópica, o en los casos en los que esto no es factible mediante el empleo de tratamiento percutáneo. Estos métodos reemplazaron el empleo de tratamientos más complejos y de menor positividad como era la realización de anastomosis biliodigestivas. El dolor y la obstrucción al vaciamiento gástrico son otros dos síntomas comúnmente encontrados en pacientes con formas avanzadas.

El empleo de quimioterapia como parte del manejo paliativo, ha cobrado interés desde la aparición de drogas tales como la gemcitabina, caracterizadas por aceptables cifras de respuesta y bajos efectos secundarios.

Prevención

Debido a que no es conocido su factor etiológico, no es posible efectuar profilaxis primaria, pero el reconocimiento de la litiasis como factor prácticamente constante en el desarrollo del cáncer, determina la posibilidad de plantear la profilaxis secundaria en pacientes portadores de colelitiasis. Este método de profilaxis representa un método efectivo debido a que permite tratar una enfermedad que en muchas ocasiones es sintomática y que posee riesgo de desarrollo de neoplasia de manera simple con baja morbilidad. Conocido el dato de que el porcentaje de cáncer concomitante en pacientes portadores de colelitiasis de una edad superior a 50 años es de alrededor de un 5% y del bajo riesgo de la colecistectomía apoya la indicación de colecistectomía en pacientes litiásicos como prevención de enfermedad neoplásica vesicular, independiente si es sintomática o asintomática.

Referencias

- 1.- Wistuba I, Gazdar A. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumor. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 695-706.
- 2.- Roa I, Araya J C, Villaseca M, et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progresion. *Gastroenterology* 1996; 111: 232-6.
- 3.- de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, et al. Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 186-92.
- 4.- Lazcano-Ponce E, Miquel J, Muñoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *Cancer J Clin* 2001; 51: 349-64.
- 5.- de Aretxabala X, Roa I, Mora J, et al. Laparoscopic cholecystectomy its effect on the prognosis in gallbladder cancer. *World J Surg* 2004; 28: 544-7.
- 6.- Roa I, Ibacache G, Carballo J, et al. Estudio bacteriológico de la bilis vesicular en un área de alto riesgo de cáncer vesicular. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1049-55.
- 7.- Reid K, Ramos de la Medina A, Donohue J. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 671-81.

PANCREATITIS AGUDA

DR. RICARDO LATORRE MARTIN

Definición

Proceso inflamatorio agudo relativamente común, con incidencia en aumento y una tasa de mortalidad que ha permanecido estable en los últimos 30 años. Anatomopatológicamente va desde el simple edema de la glándula hasta la necrosis extensa con hemorragia del parénquima, colecciones líquidas y abscesos pancreáticos. En las formas más severas la enfermedad tiene compromiso multisistémico.

Se produce por activación intracelular de enzimas pancreáticas especialmente proteolíticas (tripsina) que generan autodigestión de la glándula. En la mayoría de los casos no existen secuelas funcionales ni histológicas. La clasificación de Atlanta, en uso desde 1992, define los distintos tipos de pancreatitis aguda (PA) permitiendo utilizar una nomenclatura internacional común (Tabla 1).

Tabla 1. Nomenclatura Internacional de Atlanta

PA Leve. Sin compromiso sistémico ni complicaciones locales (necrosis, abscesos ni pseudoquistes). Recuperación sin incidentes antes de 3 días, con terapia mínima de hidratación y analgesia. Muchas de ellas pasan desapercibidas. El TAC de abdomen es normal o sólo revela edema pancreático (Clasificación de Balthazar A o B).

PA Severa. Asociada con falla orgánica múltiple y/o complicaciones locales. Se caracteriza por tener 3 o más criterios de Ranson, u 8 o más puntos APACHE II. En general representa necrosis pancreática, pero en raras ocasiones una pancreatitis edematosa intersticial puede desarrollar un cuadro severo. (Balthazar C, D o E).

Colecciones líquidas agudas. Precoz en el curso de PA, localizadas en o cerca del páncreas y carecen de pared. Se ven en 30-50% de los casos de PA severa, pero más de la mitad de ellas regresan espontáneamente. Pueden progresar a pseudoquistes o abscesos.

Necrosis pancreática. Área difusa o focal de parénquima no viable. Se asocia a esteatonecrosis peripancreática. El TAC dinámico es el gold standard para su diagnóstico (> 90% de precisión). Pueden ser estériles o infectadas, y su diferencia es crucial, tanto en pronóstico como en tratamiento. La necrosis infectada tiene tres veces más mortalidad y es de resorte quirúrgico, de ahí la gran importancia de la aspiración con aguja fina dirigida por TAC.

Pseudoquistes agudos. Colección de jugo pancreático envuelto por una pared. (TAC o Ecografía). Su formación requiere de 4 o más semanas desde el inicio de la PA. Son estériles y si aparece pus y bacterias se denominan abscesos pancreáticos. Debe diferenciarse necrosis infectada de absceso, en este último hay mínima necrosis y el riesgo de mortalidad es mucho menor, además la terapia específica es muy diferente.

Esta patología es de curso impredecible, leve la mayoría de las veces (80%), pero que puede evolucionar a formas necróticas muy graves, por ello requiere de hospitalización para su adecuado manejo y poder definir precozmente aquellas formas graves que requieren de terapia intensiva. Existen diversos criterios de gravedad que analizan parámetros clínicos, de laboratorio, de función multiorgánica y de imágenes (Ranson, APACHE II, Balthazar). Ranson y APACHE II determinan parámetros al ingreso y en forma evolutiva. Balthazar se basa en imágenes de tomografía computada de abdomen (TAC) sin y con contraste yodado intravenoso. Lo ideal sería tener parámetros que puedan predecir la severidad de la PA, en el momento de la presentación, antes que ésta progrese y en este grupo de pacientes actuar con la máxima celeridad. Un índice de masa corporal > 30 y un hematocrito al ingreso $> 44\%$ tendrían una significativa mayor incidencia de PA grave.

La mejoría en los resultados del tratamiento de PA se debe principalmente a los cuidados intensivos, al apoyo nutricional y a la gran disminución en las intervenciones quirúrgicas precoces que conllevaban mortalidad de 65%.

Etiología

Biliar (coledocolitiasis). La más frecuente en Chile y probablemente en el mundo entero. El cálculo, en su ubicación periampular, puede provocar obstrucción, permitiendo reflujo de bilis hacia el Wirsung. En gran parte de PA biliar se encuentran cálculos en deposiciones (75%), demostrando paso de éstos a través de la papila por lo que la colangiografía retrograda endoscópica (CPRE) rara vez tiene indicación. Es más frecuente en mujeres, mayores de 60 años y con microlitiasis (cálculos $<$ de 5 mm).

Alcohólica. Controversia si es realmente aguda o se trata de brotes agudos sobre páncreas previamente dañado. Es de considerar que muchos pacientes siguen bebiendo, lo que a su vez favorecería la progresión hacia pancreatitis crónica alcohólica. Más frecuente en hombres a diferencia de la biliar.

Post CPRE. Sea sólo diagnóstica, terapéutica o post manometría del Oddi. De mayor riesgo las mujeres jóvenes, sin dilatación de vía biliar, disfunción del esfínter de Oddi, antecedentes de pancreatitis, múltiples inyecciones del Wirsung y precorte de papila durante la

CPRE. Se conoce exactamente el momento de su inicio, es por ello que es en este grupo donde deben investigarse terapias profilácticas, probablemente con inhibidores de las enzimas proteolíticas. Existen estudios contradictorios con el uso de gabexate, octreotido y AINEs por vía rectal. Existen trabajos que demuestran que la colocación de un stent pancreático en situaciones de riesgo como las descritas, disminuirían la incidencia de PA post CPRE.

Hipertrigliceridemia. Da cuenta del 3% de las PA, habitualmente asociada a diabetes mellitus mal controlada, a ingesta alcohólica y embarazo. Se reconocen cifras de triglicéridos > 1.000 mg/dL. Se puede prevenir con terapias hipolipemiantes conocidas, y una vez producida, debe tratarse con insulina/heparina i.v. o por plasmaferesis, con el objeto de disminuir rápidamente el nivel de triglicéridos plasmáticos.

Drogas. Asociación definida (reincidencias), aún cuando su incidencia es muy baja: azatioprina, sulfonamidas, esteroides, ácido valproico, citarabina, AINEs estrógenos tiazidicos, cotrimoxazol, hipoglicemiantes orales. Numerosas otras drogas tienen una relación probable o posible con la PA.

Trauma abdominal. Cerrado (volante del automóvil), herida penetrante, post cirugía abdominal.

Vascular. Vasculitis (mesenquimopatías), isquemia (post cirugía extracorpórea)

Infecciones virales. Virus parotiditis, VIH, hepatitis,

Tumores pancreáticos y periampulares. Alrededor de 10% de ellos debutan como PA. De ahí la importancia del seguimiento de estos pacientes, especialmente aquellos casos sin etiología. Mecanismo probable por obstrucción ductal.

Misceláneas. Hipercalcemia, páncreas divisum (7% de autopsias), insuficiencia renal, úlcera péptica perforada. Pancreatitis autoinmune de reciente reconocimiento puede evolucionar en crisis.

Idiopática. En 15-25% de los casos no se encuentra etiología. Sin embargo, en un grupo de pacientes, que presentan crisis recurrentes de PA, al analizar su bilis duodenal, se encuentran cristales de colesterol (microlitiasis). Al ser sometidos a colecistectomía, muchos de ellos mejoran no volviendo a presentar crisis pancreáticas.

Diagnóstico

El dolor abdominal alto presente en más del 80% de los casos, teniendo 50% de ellos irradiación dorsal. Puede ser tan intenso que requiera opioides. Los vómitos y el íleo son también frecuentes. Fiebre, difícil de diferenciar entre infección o sólo necrosis, y ambas pueden presentar leucocitosis y parámetros inflamatorios. Amilasa y lipasa siguen siendo pilares fundamentales en el diagnóstico, especialmente si los valores encontrados están sobre 3 veces la cifra normal. No tienen ningún valor pronóstico.

La lipasa es más específica, pero algo más tardía en aparecer, teniendo la ventaja que también desaparece más lentamente. En presencia de hipertrigliceridemia la amilasa puede ser falsamente normal.

Se han buscado marcadores de gravedad (necrosis extensa), siendo la proteína C-reactiva (PCR) la más conocida junto a procalcitonina (que además orienta a necrosis infectada). Están en investigación la determinación en orina de PAT (péptido activador del tripsinógeno), Interleucina-6 (IL6) y MPO (mieloperoxidasa).

Imágenes

Rx simple de abdomen. Permite detectar signos de íleo, presencia de aire intraabdominal (perforación de víscera hueca) y presencia de calcificaciones pancreáticas, propias de la pancreatitis crónica.

Ecotomografía abdominal. De valor limitado por el meteorismo existente. Puede diagnosticar litiasis vesicular, pseudoquistes, colecciones líquidas peripancreáticas. En no más de 50% diagnostica coledocolitiasis.

Tomografía axial computada. El método de mayor rendimiento tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento y en la búsqueda de complicaciones. La clasificación de Balthazar permite establecer criterios de gravedad de acuerdo a los hallazgos radiológicos (Tabla 2). Además, la TAC es una excelente guía en el drenaje percutáneo de colecciones intraabdominales. Debe usarse TAC dinámico con contraste endovenoso.

La primera TAC debe realizarse después de 72 horas de evolución de la PA grave, exámenes más precoces tienden a subvalorar la extensión de la necrosis y su gravedad. Sólo se debe realizar TAC urgente frente a la duda diagnóstica, para evitar laparotomías exploradoras injustificadas.

CPRE. Con el advenimiento de la colangiografía por resonancia magnética y la endosonografía, ambos procedimientos con excelente rendimiento diagnóstico en vía biliar (y no invasivos); se deberían efectuar sólo CPRE terapéuticas con lo que se evitarían numerosos procedimientos innecesarios y con ello complicaciones graves. CPRE puede ser causante de PA, pero en PA biliar, puede ser parte de su tratamiento, al extraer cálculos coledocianos mediante la papilotomía. Su mayor rendimiento está en las etapas precoces (dentro de las primeras 24-72 h), antes que se desencadenen todos los eventos necróticos graves. Aunque existe debate sobre algunas de sus indicaciones, existe consenso que ictericia obstructiva y colangitis, cálculo enclavado en papila y reaparición de dolor en la hospitalización representan indicaciones de emergencia. Por otra parte, un estudio multicéntrico alemán demostró que la extracción de un cálculo coledociano “libre” no obstructivo, no mejora la evolución de la PA.

Complicaciones de PA grave

Locales. Colecciones líquidas estériles, abscesos, necrosis difusa o focal de páncreas, fistulas, trombosis portal o esplénica, ascitis pancreática, hemoperitoneo.

Sistémicas. Insuficiencia cardiocirculatoria, respiratoria (distress), falla renal, trastornos metabólicos (hiperglicemia, hipocalcemia), CID, encefalopatía, hemorragia digestiva.

Tabla 2. Clasificación de Balthazar

	Puntaje
TAC sin contraste	
A: Páncreas normal	0
B: Páncreas aumentado de volumen por edema, sin necrosis ni colecciones	1
C: A lo anterior, compromiso de la grasa vecina peripancreática	2
D: Aparición de una colección líquida o área de necrosis	3
E: Aparición de más de una colección	4
TAC con contraste intravenoso para valorar necrosis	
No necrosis	0
< 30%	2
30 - 50%	4
> 50%	6

Score (0-10). Si es > 6 puntos predictor de alta morbilidad y mortalidad.

Tratamiento

La PA casi siempre requiere hospitalización, por su impredecible evolución. La enfermedad leve requiere régimen de ayuno, hidratación parenteral adecuada y uso de analgésicos parenterales según necesidad y por pocos días. La analgesia depende de la intensidad del dolor. Comenzar con dipirona, antiinflamatorios, luego opiáceos (petidina, fentanil). No usar morfina por su acción sobre el esfínter de Oddi. Los anticolinérgicos no tienen utilidad, además aumentan la posibilidad del íleo paralítico. La supresión del HCl gástrico tampoco ha demostrado utilidad. El uso de sonda nasogástrica no mejora la evolución de la PA, pero ayuda a controlar el dolor en caso de íleo y/o vómitos profusos. La somatostatina u octreotido no presenta mayores beneficios, al igual que otros intentos farmacológicos (aprotinina, glucagon, secretina). Los casos graves deben tratarse en Unidad de Cuidados Intensivos.

La PA grave es un estado catabólico, siendo la nutrición parte muy importante de su tratamiento. Actualmente la vía de elección es la enteral (sonda nasoyeyunal), que al prevenir el desarrollo de atrofia intestinal, disminuye la posibilidad de translocación bacteriana y con ello eventuales infecciones en zonas de necrosis. Tiene mínimas complicaciones y es de bajo costo. El íleo no la contraindica. Sin embargo, la nutrición parenteral total puede ser necesaria por un período corto en algunos casos, especialmente en un comienzo cuando predominan el dolor y los vómitos.

Posturas opuestas existen respecto de profilaxis antibiótica ante la presencia de necrosis pancreática. Hay cierto consenso en casos de necrosis > 30%, independiente de la etiología y en casos de PA biliar con colangitis y en quienes está indicada una CPRE. Los más utilizados son imipenem por su buena penetración a tejidos dañados, luego cefalosporinas de tercera generación y quinolonas asociadas a metronidazol.

Indicación quirúrgica

Precoz (< 7 días). Única indicación es la duda diagnóstica, al no poder descartarse otras causas del cuadro abdominal agudo. No hay duda que la laparotomía exploradora deteriora la evolución de la PA y sólo es aceptable al no poder realizarse una TAC de urgencia.

Se abandonó también la indicación casi clásica, de “ausencia de

mejoría clínica a pesar de tratamiento conservador adecuado". Se demostró claramente, que casos con necrosis estéril no requieren cirugía precoz, su evolución es mejor con tratamiento conservador.

Después del 10° día. Necrosis infectada, comprobada por punción diagnóstica con aguja fina. La presencia de necrosis infectada triplica la mortalidad, su remoción es inevitable en la inmensa mayoría de los casos. Métodos de drenaje percutáneos y endoscópicos representan una alternativa real a la cirugía con mucho menos complicaciones en un paciente de por sí muy grave.

Cirugía tardía. Tratamiento de las complicaciones locales (pseudocistes, abscesos, complicaciones extrapancreáticas. Tratamiento adecuado de la patología biliar (colecistectomía y CPRE), para evitar recurrencias. Después de 6 semanas en pancreatitis grave y muy precoz en las formas leves.

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) puede llegar hasta 30%. Si el paciente sobrevive, la recuperación funcional y morfológica es completa en la gran mayoría de los casos. Sin embargo, conocer y resolver los factores etiológicos es de gran importancia, para evitar brotes repetidos y progresión hacia pancreatitis crónica.

Referencias

- 1.- Bradley E. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 1992. Arch Surg 1993; 128: 586-90.
- 2.- Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990; 174: 331-6.
- 3.- Beltrán C, Berger Z, Biagini L, Gálvez S, Watkins G. Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda. Rev Chil Med Inten 2001; 16: 100-13 www.clubdepancreas.cl/html/pancreatitis_aguda_2.htm (conexión 2-5-2008).
- 4.- Fölsch U, Nitsche R, Lütke R, Hilgers R, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary

- pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-42.
- 5.- Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos C. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665-9.
 - 6.- Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
 - 7.- McClave S, Spain D, Snider H. Nutritional management in acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 421-34.
 - 8.- Skipworth J, Pereira S. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:172-8.
 - 9.- Whitcomb D. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-50.
 - 10.- Frossard J, Steer M. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-52.

PANCREATITIS CRÓNICA

DR. ZOLTÁN BERGER FLEISZIG

Definición

La pancreatitis crónica (PC) es una inflamación crónica del páncreas, con destrucción progresiva del parénquima reemplazado por fibrosis difusa o focal, acompañado por atrofia y desdiferenciación de células acinares, con o sin calcificación. Existe una forma más rara, la pancreatitis obstructiva (PO), 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 la prevalencia es de 10-30 casos/100.000 habitantes. En América Latina, disponemos de datos epidemiológicos de algunos países (México, Brasil), y PC es menos frecuente, muy inferior a la pancreatitis aguda (PA). En Chile, no existen estudios confiables, pero se la considera como infrecuente, aunque aparentemente el número de casos diagnosticados estaría en aumento, con la accesibilidad más amplia de métodos diagnósticos morfológicos.

Epidemiología y etiología

La PC esta asociada en su mayoría a un consumo crónico de alcohol, considerado como el factor etiológico más importante. La enfermedad es 2 a 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres, se presenta en la cuarta a quinta década de la vida y su inicio es después de más de 10 años de consumo de alcohol. Sin embargo, se observa PC sólo en una minoría de alcohólicos y, por otra parte, no existe un umbral de toxicidad conocido: ocurre PC probablemente alcohólica en personas con consumo moderado. Entre los factores que aumentan la sensibilidad del páncreas al alcohol está la dieta rica en proteínas y grasas. Por otro lado, la dieta extremadamente pobre en proteínas y la mala nutrición infantil, también son factores de riesgo de una forma especial de la PC, la pancreatitis tropical, descrita originalmente en India, África, y Brasil. Más discutido es el rol de una proteína pancreática 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 un cálculo a través de la papila es una causa frecuente de PA única o recurrente, eventualmente de PO pero no de PC. Las anomalías congénitas del páncreas (anular y divisum) raramente se asocian con PC.

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 PC una significativamente mayor frecuencia de mutaciones menores del gen de la fibrosis quística (CFTR-cystic fibrosis transmembrane regulador). En resumen, se está descubriendo la base genética que podría explicar la facilidad en ciertos individuos para desarrollar PC no hereditaria bajo el efecto de otros factores (alcohol).

La pancreatitis autoinmune (PAI) que con cierta frecuencia se asocia a otras enfermedades inmunes, ha adquirido relevancia con los años. Los conductos son normales o mínimamente dilatados, pueden presentar segmentos estrechos largos, o se puede manifestar en forma "pseudotumoral". La PAI es muchas veces reversible, responde al tratamiento con esteroides y posteriormente no recurre, no evoluciona hacia PC en > 50%. El diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas es de gran importancia. Se puede encontrar IgG4 elevado en sangre o en biopsias de otros órganos, estómago, duodeno y particularmente de la papila, pero la sensibilidad es relativamente baja. En el diagnóstico, la tomografía axial computada (TAC) o la resonancia magnética (RM) muestran mayor volumen pancreático, aumento de ecogenicidad, con un halo hipoecogénico; estrechez circunscrita del conducto pancreático, sin dilatación proximal. El diagnóstico definitivo puede requerir biopsia pancreática, preferentemente vía endosonografía.

Cuadro clínico

El **dolor abdominal** es el síntoma dominante en muchos casos, se localiza generalmente en el hemiabdomen superior e irradia a la espalda. Puede ser casi permanente, aumentando su intensidad después de

comer y el día después de 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 deje de ingerirlo. Según los datos del grupo de Ammann, durante la progresión de la destrucción del páncreas, el dolor tiende a disminuir y luego desaparecer (“burned out” páncreas). Las formas avanzadas de PC se caracterizan por **insuficiencia exocrina** (esteatorrea) y **endocrina** (diabetes mellitus) y baja de peso. La evolución de la PC puede complicarse con múltiples episodios de PA, eventualmente con pseudoquistes u otras complicaciones locales. En las etapas iniciales, el cuadro clínico es a menudo inespecífico: dolor abdominal y meteorismo.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz sigue siendo difícil. Todos los exámenes disponibles tienen baja sensibilidad en detectar un daño leve; la función exocrina y especialmente la endocrina, permanecen en rango normal durante largo tiempo, dada la gran reserva funcional del páncreas. Por otro lado, las alteraciones morfológicas iniciales son frecuentemente focales, indetectables o de valor diagnóstico incierto. Los métodos disponibles están resumidos en la Tabla 1.

1. Pruebas funcionales:

A. Medición de la secreción enzimática y de bicarbonato del páncreas, después de estimulación directa (secretina, colecistoquinina e.v.) o indirecta (test de Lundh, comida de prueba). Requieren sondeo duodenal o colección del jugo pancreático puro con canulación del conducto Wirsung.

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 (PABA = bentiromida, pancreolauryl, almidón, lipiodol...)

C. Medición directa de enzimas u hormonas pancreáticas en sangre o en deposiciones (quimotripsina, elastasa, tripsina...). La disminución importante de estas enzimas apoya al diagnóstico de la insuficiencia pancreática, pero sólo la elastasa fecal tiene una sensibilidad y especificidad aceptable.

2. Exámenes morfológicos:

A.1. Ecotomografía abdominal. Limitada por meteorismo frecuente y por la ubicación retroperitoneal del páncreas. Sin embargo, es un

Tabla 1. Métodos diagnósticos de pancreatitis crónica

<p>I. Funcional</p> <p>a. Con sondeo duodenal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prueba de secretina-colecistoquinina 2. Test de Lundh <p>b. Sin sondeo duodenal</p> <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 (bentiromida) <p>II. Morfológico</p> <p>a. Sonografía</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ecotomografía abdominal 2. Endosonografía <p>b. Diagnóstico radiológico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rx simple (3 proyecciones) 2. T. axial computada 3. Resonancia nuclear magnética 4. Colangio-pancreato-resonancia (CPRM) 5. (Pancreatoscopia virtual por TAC o RM)* <p>c. Diagnóstico endoscópico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CPRE (Colangio-Pancreatografía Retrógrada Endoscópica) 2. Pancreatoscopia*

(Nota: la accesibilidad de métodos señalados con *está muy limitada, excepcional en la actualidad)

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.

A.2. Endosonografía. Según últimos estudios, el método más sensible en detectar lesiones incipientes. Sin embargo, todavía es poco accesible, es operador dependiente y posee algunos mínimos riesgos.

B.1. Radiografía simple (en proyecciones A-P, lateral y oblicua): puede detectar las calcificaciones en formas avanzadas.

B.2. TAC: sensibilidad > 90% en diagnosticar formas moderadas y severas. Detecta las calcificaciones, las alteraciones del parénquima y en menor grado la dilatación y tortuosidad de los conductos.

B.3. RNM. De sensibilidad similar o algo superior al TAC. Además, por la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) se obtienen imágenes de los conductos pancreáticos. La sensibilidad

diagnóstica de CPRM en formas moderadas y severas es comparable a CPRE y parece algo inferior en formas leves.

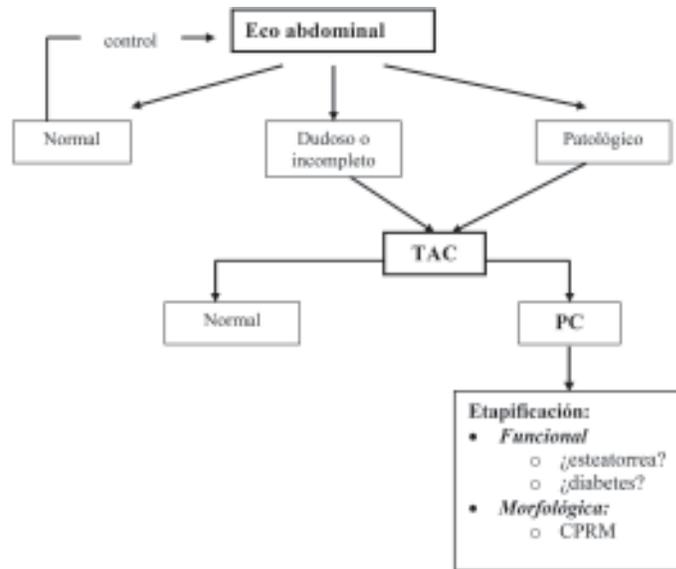
B.4. Pancreatoscopia virtual. Métodos computacionales actualmente permiten obtener imágenes del interior del conducto pancreático, a partir de imágenes adquiridas por TAC o por RNM. Sin embargo, todavía está en su etapa experimental.

C1. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Según muchos expertos el “gold standard” en el diagnóstico, pero es un método invasivo y sigue teniendo morbi-mortalidad. Además, no da información del parénquima. Actualmente reservada para los casos que requieren tratamiento endoscópico.

Con el sistema “madre-hijo”, se puede introducir el pancreatoscopio en el interior del conducto pancreático. Sólo disponible en centros muy especializados.

En el algoritmo diagnóstico (Tabla 2) la importancia de las pruebas funcionales ha disminuido en los últimos años. Con ecotomografía abdominal se puede detectar o sospechar alteraciones compatibles con PC en > 70% de las formas avanzadas y moderadas, mientras un

Tabla 2. Algoritmo diagnóstico en caso de sospecha clínica de PC



páncreas evaluado como normal en su extensión completa, descarta razonablemente la probabilidad de PC. Si la sospecha clínica persiste, en una minoría de los pacientes, se puede considerar la realización de algunas pruebas funcionales, en primer lugar elastasa fecal, eventualmente en combinación con otra prueba disponible y/o repetir la ecotomografía abdominal en 3-6 meses. Una vez establecido el diagnóstico de PC establecido, es de importancia la etapificación de la enfermedad, caracterización más exacta de insuficiencia exo y endocrina, como de las alteraciones morfológicas de los conductos y la detección de eventuales complicaciones locales.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático. La abstinencia total de alcohol no previene la progresión de la enfermedad, pero disminuye dramáticamente las complicaciones y mejora el pronóstico.

1. Dolor

Inicialmente se usan analgésicos y/o espasmolíticos convencionales, con o sin enzimas pancreáticas en dosis alta. El dolor incontrolable, intratable es la indicación más frecuente de intervenciones invasivas, en primer lugar quirúrgicas (descompresión o resección). El tratamiento endoscópico (esfínterotomía pancreática, extracción de cálculos, prótesis) sólo se justifica en presencia de lesiones ductales avanzadas, si existe una estenosis dominante del conducto Wirsung o pseudoquistes crónicos. El bloqueo quirúrgico o percutáneo del plexo celiaco puede asegurar una analgesia durante 3 a 6 meses. El efecto analgésico de tratamiento con alta dosis de enzimas pancreáticas es algo discutido, pero prácticamente exento de efectos colaterales.

2. Insuficiencia exocrina

Manifestada por esteatorrea después de 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 del paciente. Esto se obtiene casi sin excepción gracias a las microsferas enterosolventes de enzimas pancreáticas con alto contenido de lipasa, tomadas junto a los alimentos. Asociación con antagonistas de receptores H₂ o con inhibidores de la bomba de protón aumenta algo más su efectividad.

3. Diabetes melitus

Aunque trastornos de la tolerancia a glucosa ya se observan

precozmente, la insuficiencia endocrina manifiesta generalmente un síntoma tardío de la PC, precedido por la aparición de la insuficiencia exocrina. Los hipoglicemiantes orales son poco eficientes por la destrucción progresiva de los islotes. Una vez manifestada la diabetes, en la gran mayoría debe usarse insulina. Sin embargo, a diferencia de la diabetes “no-pancreática”, no hay disminución de la sensibilidad periférica de las células a la insulina, y sí, una disminución simultánea de la producción de glucagón. Por consiguiente, estos pacientes tienen tendencia a hipoglicemia y requieren dosis más baja de insulina. Las complicaciones vasculares de la diabetes ocurren en función de la duración de la diabetes y no de la edad del paciente, ni de la duración de PC. La neuropatía es aún más frecuente, sumando el efecto tóxico de alcohol con la diabetes.

4. Tratamiento de AIP

Se trata con prednisona en dosis de 30-40 mg/día y se reduce paulatinamente durante 6-10 semanas. Si no hay mejoría en 2 semanas, el diagnóstico es cuestionable. En caso de recaída, se repite el mismo tratamiento. Existen escasas experiencias con tratamiento permanente o por azatioprina.

PC y otras enfermedades pancreáticas

Pancreatitis aguda

La PC a menudo evoluciona con brotes agudos, clínicamente idénticos con PA de otra etiología. Por otra parte, la recuperación completa es de regla en la inmensa mayoría de PA, sobre todo de etiología biliar. Sin embargo, resultados recientes (genética, histopatología) apoyan nuevamente la teoría antigua de que la PC, por lo menos en ciertos casos, sería la consecuencia de brotes recurrentes de PA (secuencia necrosis-fibrosis). La pancreatitis hereditaria es de gran importancia teórica: la autoactivación incontrolable del tripsinógeno mutado, produce múltiples brotes agudos que finalmente lleva al desarrollo de una pancreatitis crónica con calcificaciones, cálculos pancreáticos. El seguimiento regular de los pacientes con PA alcohólica, idiopática o recurrente puede permitir diagnóstico más precoz de la PC.

Cáncer de páncreas

Si bien la PC aumenta 2-3 veces el riesgo de desarrollar cáncer pancreático, la PC es responsable de una ínfima minoría de cáncer pancreático. Una excepción: la pancreatitis hereditaria con una probabilidad de aproximadamente 40% de una transformación maligna. Por

el otro lado, el cáncer ductal de páncreas produce una pancreatitis obstructiva, que puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad maligna.

Pronóstico

La PC no es una enfermedad fatal, sin embargo, la esperanza de vida es inferior a una población normal, debido a sus complicaciones, intervenciones endoscópicas y quirúrgicas y enfermedades asociadas. Por otra parte, evitando los tóxicos conocidos (¡alcohol!), el tratamiento adecuado de insuficiencia exocrina y endocrina, métodos menos invasivos para la terapia de complicaciones locales, permiten una calidad de vida más cercana a lo normal.

Referencias

- 1.- Etamad B, Whitcomb D. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
- 2.- Sarles H, Cros R, Bidart J. A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. *Digestion* 1979; 19: 110-25.
- 3.- Valenzuela J. Enfermedades del páncreas. En Valenzuela J, Rodés J. *Gastroenterología y Hepatología I*, ed. Mediterráneo, Santiago 1996; págs. 423-61.
- 4.- Calvo M, Bujanda L, Calderón A, et al. Comparison between magnetic resonance cholangiopancreatography and ERCP for evaluation of the pancreatic duct. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 347-53.
- 5.- Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 507-11.
- 6.- Kasmin F, Siegel J. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 421-30.
- 7.- Ammann R, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116:1132-40.
- 8.- Lowenfels A B, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7.
- 9.- Sakorafas G, Tsiotou A, Peros G. Mechanisms and natural history of pain in chronic pancreatitis. A surgical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 689-99.
- 10.- Krasinskas A, Raina A, Khalid A, Tublin M, Yadav D. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 239-57.

— LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS —

DR. GUILLERMO WATKINS SEPÚLVEDA

Historia

A principios del siglo XIX, se clasifican las lesiones quísticas del páncreas en quistes infecciosos, quistes hemorrágicos, quistes de retención y pseudoquistes. En 1830, Beust publicó un quiste pancreático neoplásico. En 1926 Fiedenwald y Cullen publicaron la transformación maligna de tres neoplasias quísticas drenadas con anterioridad. Luego, en 1929 Lichtenstein publicó la "transformación" de un Cistoadenoma en un Cistoadenocarcinoma. El mismo año se diferencian por primera vez los tumores macroquísticos (con epitelio de recubrimiento cilíndrico) de los tumores microquísticos (con epitelio de recubrimiento cuboide). Sólo en el año 1978, Compagno and Oertel caracterizan las lesiones quísticas serosas y mucinosas y en 1982 Ohashi describe la neoplasia papilar intraductal mucinosa.

Epidemiología

Aproximadamente 10% de las lesiones quísticas del páncreas son verdaderas neoplasias quísticas de páncreas (NQP). El 90% restante son quistes inflamatorios (pseudoquistes). Las NQP representan el 1% de los tumores malignos del páncreas.

Su incidencia muestra un aumento, por un mejor diagnóstico de imágenes y real; así también las resecciones quirúrgicas. El reporte nacional de egresos hospitalarios muestra esta tendencia (Gráfico 1). Las cifras absolutas pueden ser más altas que las reales debido a que incluyen las lesiones quísticas inflamatorias.

Publicaciones nacionales y extranjeras muestran tendencia al diagnóstico más precoz de las NQP con diámetros promedios mayores de 4 cm en la década de 1990-99 y menos de 3 cm en 2000-2009.

El diagnóstico precoz implica detectar más NQP en etapas asintomáticas. Así para 1990-99 son asintomáticos el 30% y para 2000-2009 son aproximadamente el 15%.

Clasificación de las NQP

Existen diversas clasificaciones de las NQP. Una de ellas es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se muestra en la Figura 1.

LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS

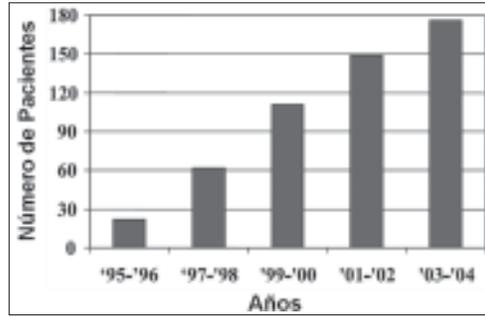


Gráfico 1. Diagnóstico de las NQP en Chile según egresos hospitalarios.

I. Tumores primarios	II. Tumores Secundarios
<p><i>A. Páncreas exocrino</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Benigno <ol style="list-style-type: none"> a. Cistadenoma seroso b. Cistadenoma mucinoso c. Adenoma mucinoso papilar intra-ductal d. Teratoma quístico mucinoso 2. "Bordeline" (incierto potencial maligno) <ol style="list-style-type: none"> a. Tumor quístico mucinoso con moderada displasia b. Tumor mucinoso papilar intra-ductal con displasia moderada c. Tumor sólido pseudopapilar 3. Maligno <ol style="list-style-type: none"> a. Adenocarcinoma ductal b. Carcinoma indiferenciado (anaplásico) c. Cistadenocarcinoma seroso d. Cistadenocarcinoma mucinoso: no invasivo o invasivo e. Carcinoma mucinoso papilar intra-ductal: no invasivo o invasivo f. Cistadenocarcinoma de células acinares g. Carcinoma sólido papilar <p><i>B. Páncreas endocrino</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tumores de islotes celulares funcionantes y no funcionantes 	<p><i>A. Tumores quísticos del páncreas exocrino</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pseudoquiste 2. Quiste congénito 3. Quiste linfoepitelial 4. Quiste endometrial 5. Quiste de retención 6. Quiste parasitario 7. Quiste de pared duodenal paraampular 8. Quiste enterógeno

Figura 1. Clasificación de la OMS para las NQP.

Dada la complejidad de la clasificación de la OMS se han desarrollado otras clasificaciones más simples. Sobre la base de la frecuencia de lesiones encontradas, se ha masificado una clasificación abreviada de las NQP, a saber:

1. Cistoadenoma seroso (SCN).
2. Neoplasia quísticas mucinosas (MCN).
3. Neoplasia papilar intraductal mucinosa (IPMN).
4. Neoplasias quísticas infrecuentes.

La Incidencia de NQP se aprecia en la Tabla 1.

Tabla 1. Incidencia relativa de las NQP

Tipo	%
Neoplasia quística serosa (SCN)	32-39
Neoplasia quística mucinosa (MCN)	10-45
Neoplasia papilar intraductal mucinosa (IPMN)	21-33
Neoplasia sólida pseudopapilar	< 10
Neoplasia endocrina quística	< 10
AdenoCa con degeneración quística	< 1
Cistoadenocarcinoma acinar	< 1

Clínica NQP

La forma de presentación de las NQP es principalmente asintomática (37-75%). En los pacientes sintomáticos, la manifestación más frecuente es el dolor abdominal (65-73%), le siguen la pérdida de peso (30-40%), la pancreatitis aguda (28-37%), ictericia (15-20%) y masa palpable (2-8%).

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con imágenes radiológicas iniciales como la ecotomografía abdominal y la tomografía axial computada de abdomen. De requerir mayores precisiones para caracterizar la NQP, se puede recurrir a los medios diagnósticos de segunda línea que pueden ser:

Imágenes

- Resonancia nuclear magnética de abdomen con colangiorresonancia que permite ver la relación de la NQP con el conducto pancreático.
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que permite ver la relación de la NQP con el conducto pancreático y la toma de muestra para citología y/o histología.
- Endosonografía que permite una mayor precisión anatómica.

Estudio complementario secundario

- Punción citológica (mucina, amilasa, CEA y CA19.9).

Las dudas clínicas en una NQP se refieren de qué tipo de NQP se trata y si la lesión es benigna o maligna. Al respecto el valor de la punción diagnóstica es relativo. La presencia de mucina es diagnóstica para una lesión mucinosa. Células cuboides apoya el diagnóstico de SCN. Amilasa baja excluye el diagnóstico de pseudoquiste pancreático, pero no diferencia entre lesiones serosas o mucinosas, las cuales tienen valores bajos o altos. Un CEA alto habla a favor de una lesión mucinosa aunque no diferencia entre una lesión benigna o maligna. Aún más inespecífico es el CA 19,9 que no permite diferenciar entre lesiones inflamatorias, quistes benignos o malignos.

Neoplasia quística serosa (SCN)

Inicialmente se los clasificaba como "Cistoadenomas" lo que no permitía diferenciarlos de los mucinosos. Se diferenciaron a partir de 1978. Se los conoce como adenomas microquísticos. Son más frecuentes en mujeres (65%), con una edad promedio 62 años y el 35% de los pacientes son asintomáticos (proporción en aumento). Los síntomas son inespecíficos en 60% de los casos (dolor abdominal, dispepsia) y en el examen físico puede haber una masa palpable. Rara vez existe ictericia, pérdida de peso o melena. Pueden alcanzar gran volumen pero es rara la sintomatología por "efecto de masa". La presentación clínica con imágenes características se da en 90% de los casos (áreas quísticas pequeñas múltiples "en panal de abeja", escara central estrellada y/o calcificada y un estroma hipervascularizado).

Neoplasia mucinosa quística (MCN)

Se los conoce como neoplasia macroquística y son las NQP más frecuentes. Tienen un alto potencial maligno. Predominantemente afectan al sexo femenino (84 a 100%) con una edad promedio de 53 años. Producen síntomas más frecuentemente que en la SCN (dolor y masa palpable). Son benignos el 65% de los casos, borderline el 30% y malignos menos del 10% por lo que se considera una lesión premaligna. Se ubican más frecuentemente en el cuerpo y la cola del páncreas, produciendo una imagen quística menor de 2 cm de diámetro, con áreas sólidas, septos y calcificaciones. Puede llegar a desplazar el conducto pancreático.

Neoplasia papilar intraductal mucinosa (IPMN)

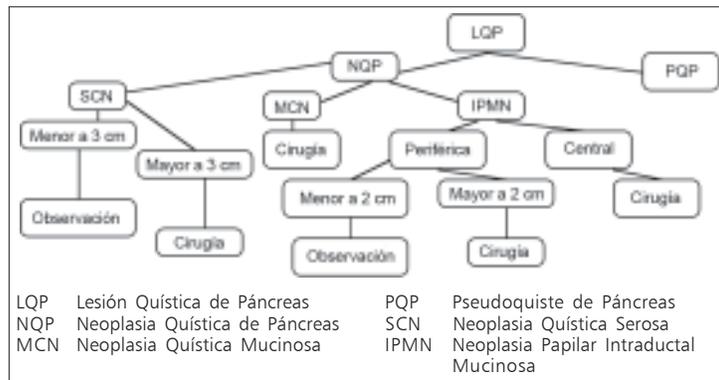
Su caracterización es reciente. Se las ha denominado de varias maneras (ectasia mucinosa ductal, tumor hipersecretor de mucina, adenomatosis vellosa mucinosa, etc). Se confunde con la pancreatitis crónica del viejo. Hay dos subclases de IPMN según su origen: del conducto pancreático principal y de los conductos secundarios. Si se encuentra en el conducto pancreático principal produce una acentuada dilatación del conducto de Winsurg, especialmente si se ubica en la cabeza del páncreas, llegando a formar un gran tapón de mucina. En muchos casos son múltiples y asintomáticas. Presenta un ascenso de incidencia "epidémico" (ambiental o genético). Los síntomas son semejantes a la pancreatitis crónica (dolor crónico) en ausencia de factores predisponentes de pancreatitis crónica (alcohol, historia familiar). La edad promedio es aproximadamente 68 años y es más frecuente en hombres. El compromiso del conducto pancreático principal es un indicador de mayor riesgo de malignidad lo mismo que la presencia de nodulaciones en la pared y diámetro mayor a 3 cm.

Tratamiento

Las NQP se pueden observar u operar. La decisión es compleja y debe valorar aspectos clínicos (síntomas), radiológicos (imagen característica, ubicación y tamaño), elementos auxiliares (punción) y el riesgo quirúrgico del paciente. Las NQP sintomáticas son de resolución quirúrgica debido a que hasta un 40% son malignas independientemente de su tamaño. Además son de resolución quirúrgica las NQP que tienen sospecha o confirmación de MCN o IPMN central. La observación está indicada en las lesiones asintomáticas menores de 2 cm con alta probabilidad de ser SCN, incluso si su diámetro es mayor de 2 cm. El estudio de segunda línea (endosonografía, punción diagnóstica) está indicado en pacientes con riesgo quirúrgico que no cumplen las condiciones de observación (síntomas, sospecha de MCN o IPMN, tamaño mayor de 2 cm). Se podrá optar por la observación si en estudio de segunda línea orienta a SCN. En caso contrario (sospecha de MCN o IPMN, presencia de células mucinosa o mucina, CEA elevado) se deberá optar por la resección quirúrgica.

Un algoritmo de manejo de las NQP es el siguiente:

LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS



Referencias

- 1.- Barreto G, Shukla P, Ramadwar M, Arya S, Shrikhande S. Cystic tumours of the pancreas. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 259-66.
- 2.- Li B, Minnard E, Nava H. Cystic neoplasms of the pancreas-a review. *J La State Med Soc* 1998; 150: 16-24.
- 3.- Gasslander T, Arnelo U, Albiin N, Permert J. Cystic tumours of the pancreas. *Dig Dis* 2001; 19: 57-62.
- 4.- Spinelli K, Fromwiller T, Daniel R, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004; 239: 651-9.
- 5.- Sarr M, Kendrick M, Nagorney D, et al. Cystic neoplasms of the pancreas. benign to malignant epithelial neoplasms. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 497-509.
- 6.- Brugge W, Lauwers G, Sahani D, Fernández del Castillo C, Warshaw A. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004; 351: 1218-26.
- 7.- Sakorafas G, Sarr M. Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 507-35.
- 8.- Hamilton S, Altonen L (Eds). Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon 2000; págs. 234-40.
- 9.- Lim S, Alasadi R, Wayne J, et al. Preoperative evaluation of pancreatic cystic lesions: cost benefit analysis and proposed management algorithm. *Surgery* 2005; 138: 672-80.
- 10.- Oh H, Kim M, Hwang C, et al. Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 229-39.

CÁNCER DE PÁNCREAS

DRS. RICARDO ROSSI FERNÁNDEZ Y
RODRIGO VALDERRAMA LABARCA

Introducción

De los tumores que pueden afectar a la glándula pancreática, el adenocarcinoma constituye el 90% de los casos. La prevalencia de otros tipos de tumores es menor y entre ellos están los de naturaleza quística (ver capítulo), los tumores neuroendocrinos, el linfoma, y las metástasis de tumores de otro origen.

El adenocarcinoma de páncreas tiene baja incidencia, pero en aumento y posee una mortalidad muy elevada. Representa el 3% de todos los cánceres y es la cuarta causa de fallecimiento por neoplasia maligna. Aproximadamente 50% de los pacientes presentan enfermedad metastásica y alrededor de 40% enfermedad localmente avanzada e irresecables por extensión principalmente a los vasos mesentéricos. Es en este último grupo, en los que se está evaluando la utilidad de la neoadyuvancia. Entre 10 y 20% de los pacientes con cáncer de páncreas (CP), en el momento del diagnóstico, tienen una enfermedad limitada y resecable. De este pequeño grupo, en los que se logró una resección macroscópicamente completa, la mediana de supervivencia es de 13 a 23 meses, con una probabilidad de supervivencia a 5 años entre 5 y 15%. En cambio es de 6 meses en los pacientes con CP metastásico. En conclusión, la mayor parte de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas fallece de su enfermedad. Incluso cuando la presentación clínica parece ser temprana, la enfermedad es biológicamente avanzada.

El desarrollo y perfeccionamiento de nuevas técnicas diagnósticas y de etapificación, nos facilitan el definir si un enfermo es candidato a curación o sólo a paliación. Los métodos nuevos deben ser usados conociendo sus beneficios y limitaciones, dentro de un contexto costo efectivo y que se adapte a la realidad médica nacional.

A pesar de sus limitados logros, la resección quirúrgica del tumor es el único tratamiento potencialmente curativo. La mortalidad operatoria ha disminuido en los últimos años y centros de reconocida experiencia han logrado una mortalidad menor de 2%. En nuestra experiencia de más de 300 pancreatoduodenectomías, la mortalidad

operatoria es de 0,66%. Sin embargo, la morbilidad operatoria continúa siendo elevada (entre 25 y 40%). Uno de los factores más importantes que disminuye la morbimortalidad y el costo es la experiencia del grupo quirúrgico. Por lo tanto, debe valorarse realizar este tipo de intervención en centros de referencia con capacidad y experiencia en técnicas diagnósticas de imagen, con apoyo de medicina intensiva e intervencional y por cirujanos con amplia experiencia. De este modo, la resecabilidad, la posibilidad de obtener márgenes negativos (R0) y la sobrevida se verían mejorados.

La quimiorradioterapia adyuvante en pacientes resecaados ha logrado sólo modestas mejorías de sobrevida media. El uso de la radioterapia ha sido cuestionado en el mayor estudio prospectivo realizado. Protocolos de neoadyuvancia en pacientes con sólo enfermedad localmente avanzada han aumentado la resecabilidad sin haber demostrado aún un claro beneficio en sobrevida.

El definir si una terapia es curativa o paliativa, puede ayudar a determinar el riesgo y grado de toxicidad que el paciente está dispuesto a aceptar. En forma creciente se están incorporando conceptos de calidad de vida al manejo de estos pacientes.

Epidemiología

En el desarrollo del CP intervienen factores ambientales y genéticos que interactúan entre ellos de forma dinámica desde el inicio de la enfermedad hasta su progresión. Sin embargo, aún se desconocen muchos factores implicados en la etiología del tumor. La identificación de éstos permitiría elaborar estrategias preventivas y terapéuticas que beneficiarían a la población en riesgo y a la que padece esta enfermedad.

El CP está siendo diagnosticado con más frecuencia en nuestro país, en parte probablemente debido a la mayor disponibilidad de técnicas de imágenes y especialistas. Las tasas de incidencia corregida y mortalidad en Chile publicada en GLOBOCAN 2002 son de 5,7 y 5,5 por 100.000 habitantes respectivamente. Sin embargo, estas cifras pueden estar subestimadas dado que el número de casos reportados es de sólo 394. Las tasas de mortalidad publicadas en el mundo son más elevadas en hombres y varían de 4,5 a 11,5 muertes por 100.000 habitantes y en mujeres entre 2,6 a 7,5 muertes por 100.000 habitantes y aumentan con la edad.

Genética del cáncer de páncreas

Estudios genómicos y de cariotipo han mostrado que los tumores pancreáticos presentan regiones cromosómicas afectadas con mayor frecuencia que el tejido normal. Las regiones que muestran frecuentemente ganancia de material cromosómico son: 3p, 5p, 7p, 8q22-ter, 12p12-cen, 17q, 19q12-13 y 20q. Los que presentan pérdidas de este material cromosómico son: 1p, 3p, 8p, 9p, 10q, 13q, 17p, 18q y 22q. Es conocido que entre las alteraciones genéticas involucradas en el desarrollo y la progresión del CP, se encuentran las mutaciones en oncogenes como el K-ras, que llevan a la ganancia en la función de la proteína resultante y mutaciones y deleciones en genes supresores de tumores como el p53.

Factores de Riesgo

1. **Tabaco:** Es el factor conocido más importante. El riesgo de desarrollar este tumor en fumadores es de al menos el doble que en los no fumadores. Se estima que un tercio de los casos de CP podrían evitarse eliminando este hábito.
2. **Consumo de alcohol:** Se ha asociado al consumo de importantes cantidades de alcohol con el desarrollo de CP. Sin embargo, esto sería a través de un efecto indirecto, porque los grandes consumidores desarrollan con frecuencia enfermedades benignas del páncreas e hígado, y el riesgo de CP estaría asociado al desarrollo previo de esas patologías.
3. **Café:** Como factor de riesgo del CP no es concluyente.
4. **Exposiciones ocupacionales:** Se ha encontrado asociación de CP con la exposición a disolventes y pesticidas. Existe un metanálisis que observó una asociación débil entre CP e individuos expuestos a insecticidas organoclorados.
5. **Diabetes mellitus:** En todos los estudios de cohortes, y en la mayoría de casos y controles, se observa una asociación entre diabetes tipo II y CP, y sólo afecta a los primeros 5 años después del diagnóstico.
6. **Pancreatitis crónica:** Hace muchos años se ha asociado un riesgo elevado de desarrollar un CP en los pacientes que sufren una pancreatitis crónica. Se ha argumentado la duración de la enfermedad, el grado de inflamación y el hábito tabáquico como factores involucrados en la aparición del CP en estos casos. En los últimos años se conoce que el riesgo del CP depende del tipo de pan-

creatitis, existiendo asociación fuerte entre la pancreatitis tropical y CP. En la pancreatitis hereditaria la asociación es especialmente fuerte en varones fumadores, cuyo riesgo es el doble, y el diagnóstico se hace 20 años antes que en los no fumadores. En la pancreatitis crónica de etiología alcohólica, donde había la mayor experiencia, la asociación con CP, es más confusa.

7. **Herencia:** El antecedente de familiares que han sufrido un CP tiene un riesgo de 2 a 3 veces superiores a no tenerlo, con un riesgo atribuible estimado del 10%. Esta estimación involucra sólo a los genes de alta penetrancia implicados en síndromes familiares de cáncer, tales como el síndrome de cáncer hereditario y el CP familiar (CP afecta a múltiples familiares de primer grado y sigue un patrón dominante autosómico). El gran problema del futuro será conocer como el polimorfismo en los genes de baja penetrancia en presencia de otros factores de riesgo ambientales modifican su susceptibilidad a desarrollar un CP.

Biología

El 95% de los CP se originan en células ductales y 5% en células acinares. Avances en biología molecular han permitido identificar que la mayoría tienen una mutación de punto en el codón 12 del oncogen K-ras, y que más de la mitad tiene una mutación o pérdida del gen supresor p53. El K-ras podría ser usado como marcador tumoral, ya que se ha encontrado en sangre, jugo pancreático y deposiciones. Sin embargo, es de baja especificidad por elevarse también en patologías benignas. Enfoques potenciales que usen terapia genética incluyen métodos para poder hacer llegar sistemas de vectores que modifiquen a las células tumorales para hacerlas más inmunogénicas, vectores con enzimas recombinantes para hacer las células tumorales más sensibles a drogas, inhibición de genes involucrados en la proliferación celular, o restablecimiento de genes supresores de tumores.

Clínica

En el CP sospechado cuando el paciente presenta síntomas, el diagnóstico es habitualmente tardío con enfermedad macroscópica o microscópica avanzada. La mayor parte de los pacientes se presentan con un síndrome de ictericia obstructiva o de masa retroperitoneal y dolor, frecuentemente asociados a baja de peso. Otras presentaciones menos frecuentes incluyen pancreatitis, colangitis, sangrado digesti-

vo, anemia, obstrucción duodenal, diabetes mellitus. Estos hallazgos no son patognomónicos de CP y pueden estar asociados a otras patologías neoplásicas o inflamatorias. El objetivo principal de la evaluación es acercarnos lo más posible al diagnóstico preciso y la etapificación de la enfermedad, para definir el carácter curativo o paliativo de la terapia; y seleccionar la conducta más apropiada para el paciente en cuestión, racionalizando el uso de la metodología diagnóstica y de las alternativas terapéuticas. Debe evitarse estudios de alto costo y de poco rendimiento.

Ictericia obstructiva

Se presenta en pacientes con tumores de cabeza de páncreas y del área periampular. La asociación con dolor abdominal o dorsal, baja de peso, diabetes reciente y/o anemia se relacionan con peor pronóstico, si bien no son indicadores clínicos de irresecabilidad. La Figura 1 representa un posible algoritmo de evaluación y manejo de estos pacientes, en un medio con recursos suficientes, pero utilizados en forma costo-efectiva.

- La primera interrogante a contestar es si estamos frente a una ictericia obstructiva o no obstructiva. La historia, las alteraciones de los exámenes de función hepática, el estado del árbol biliar intra y extrahepático en estudios iniciales (ecografía y/o TAC helicoidal) en general son suficientes para contestar esta pregunta.
- La segunda interrogante es la posible causa de la obstrucción, para lo cual la ecografía o TAC (tomografía axial computada) inicial pueden ser suficientes. La Tabla 1 incluye el diagnóstico diferencial de una ictericia obstructiva distal.

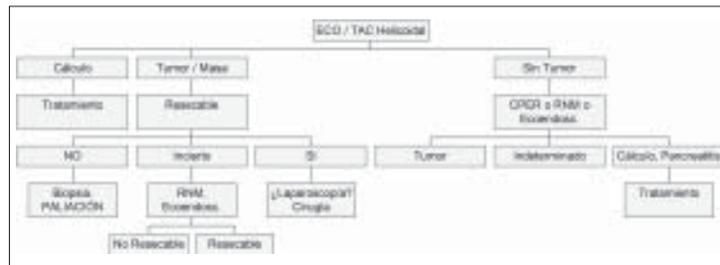


Figura 1. Ictericia obstructiva distal. Algoritmo de manejo.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial en ictericia obstructiva distal

- Cáncer páncreas
- Otros Tu páncreas (Islotes, quísticos, neuroendocrinos, sarcomas, etc)
- Tumor vía biliar distal
- Tumor ampular
- Pancreatitis
- Compresión extrínseca
- Litiasis
- Parásitos
- Otros

El uso rutinario de la colangiopancreatografía, ya sea endoscópica (CPRE) o por resonancia magnética (RM) no se justifica en pacientes con una masa visible en la cabeza del páncreas. Desde el punto de vista diagnóstico, la colangiopancreatografía por RM, estaría indicada en casos de ictericia obstructiva distal, sin masa visible en TAC y/ o ecografía, en casos con hallazgos atípicos o cuando se sospeche la presencia de enfermedad benigna. La CPRE puede realizarse en situaciones similares, cuando no se disponga de colangiorresonancia, pero debería indicarse de preferencia cuando, se desee evaluar la papila o realizar alguna intervención endoscópica.

En los últimos años, la ultrasonografía endoscópica (USE) ha demostrado una mayor sensibilidad y valor predictivo negativo para la detección de tumores en el páncreas y zona periampular. Las diferencias observadas a favor de USE son estadísticamente significativas, tanto si se compara con la TAC dinámica, TAC helicoidal con triple fase de contraste (fase arterial, venosa, y arteriovenosa) o con la RM. Estas diferencias son especialmente importantes cuando se trata de lesiones pancreáticas pequeñas, en las que la USE ha demostrado una sensibilidad superior al 95%. En nuestra opinión, la USE es el mejor estudio para evaluar la presencia de un tumor periampular en caso de una ictericia obstructiva distal sin masa visible en TAC. El problema en nuestro medio es su disponibilidad y precio.

- Cuando el estudio sugiere un tumor, el siguiente punto a definir es su resecabilidad. Nuevamente una ecografía de buena calidad o un TAC helicoidal, nos da la información en la mayor parte de los casos. Los criterios de irresecabilidad incluyen ascitis, enfermedad metastásica evidente, obstrucción completa de los vasos mesentéricos superiores o la presencia, de tumor que rodea totalmente estos vasos. El compromiso vascular parcial como estrechez de los vasos o deformación, debe ser interpretados con precaución, ya que las técnicas existentes se asocian a falsos positivos importantes que no pueden siem-

pre discriminar la presencia de invasión tumoral de los vasos o si estos cambios son secundarios a compresión extrínseca, pancreatitis o fibrosis peritumoral. Es así como la angiografía demostró tener falsos positivos cercanos al 20%, USE y la RM presentan cifras de falsos positivos entre 8 y 15%. El tamaño tumoral por sí solo, tampoco es un criterio de irresecabilidad, dado que parte de la masa puede corresponder a una reacción inflamatoria peritumoral. Esto es más válido para neoplasias distintas al adenocarcinoma de páncreas (neoplasias quísticas, tumores de islotes), que aún con grandes tamaños pueden ser resecados. En estos casos, una resección completa incluyendo la vena porta, puede asociarse a un buen pronóstico. Cabe recalcar que la irresecabilidad local es altamente dependiente de la experiencia del cirujano.

Warshaw ha mostrado las limitaciones del USE en tumores periamplares. Si bien son relativamente confiables en determinar el T (tamaño), esto rara vez afecta la conducta terapéutica en ausencia de signos de irresecabilidad. La etapificación ganglionar correcta sólo por imágenes no supera el 60%. Su valor principal pudiese ser precisar mejor el compromiso vascular en casos en que el TAC helicoidal no es claro, en reoperaciones o en algunos pacientes de alto riesgo. El uso de biopsias por punción bajo endosonografía de presuntas adenopatías puede ser crítico para determinar resecabilidad.

- El algoritmo propuesto (Figura 1) no incluye la biopsia de pacientes con tumor probablemente resecable, ya que un resultado negativo o positivo no altera el plan terapéutico. Se aplica fundamentalmente en pacientes estimados irresecables o incurables, en casos en que se plantee la posibilidad de neoadyuvancia o en casos de duda diagnóstica (pancreatitis crónica focal, autoinmune, linfoma, otras).

- Si se estima que el paciente es candidato a una resección, debe considerarse en el algoritmo si la laparoscopia va a modificar la decisión terapéutica. El uso de laparoscopia se justifica cuando la terapia paliativa principal va a ser la paliación endoscópica. Estudios europeos sugieren que la paliación endoscópica es superior cuando las expectativas de supervivencia son inferiores a 6 meses, lo que ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad metastásica a distancia y en enfermos añosos. Cuando la enfermedad es localmente irresecable, la paliación quirúrgica en forma de by-pass biliar y gástrico más bloqueo celiaco, tendría ventajas en pacientes en buenas condiciones y con expectativas de más de 6 meses. El análisis de las ventajas de la paliación endoscópica o quirúrgica, es un proceso di-

námico que debe considerar los avances que se hagan en la tecnología (prótesis autoexpandibles, etc), la disminución de la mortalidad quirúrgica (actualmente < 1%), la morbimortalidad acumulativa con cada terapia, la calidad de vida, la necesidad de hospitalizaciones y costo-efectividad en cada grupo de enfermos. El desarrollo de la cirugía laparoscópica avanzada (hepaticoyeyunostomía, gastroyeyunostomía), puede también alterar la balanza de las distintas terapias. La laparoscopia de rutina en enfermos potencialmente curables de acuerdo con las imágenes, muestra hasta un 20% de incidencia de metástasis abdominales en tumores de cabeza de páncreas.

Enfermedad resecable

La calidad de los estudios de imágenes ha mejorado mucho y por ello la predictabilidad de resecabilidad haya mejorado también. Pacientes estimados resecables en el TAC helicoidal, tienen una resecabilidad quirúrgica de alrededor de 30 a 70% para el adenocarcinoma de páncreas y de sobre 70% para tumores ampulares y de vía biliar distal. El procedimiento curativo es una pancreatoduodenectomía que proporciona la única posibilidad de curación y optimiza el diagnóstico diferencial. Para el adenocarcinoma de páncreas, la sobrevida a 5 años es de alrededor de 10% en series donde la proporción de tumores de menos de 2 cm y ganglios negativos supera 30%. Signos de mal pronóstico son márgenes positivos, ganglios positivos, y aneuploidía tumoral. Para enfermos con cáncer ampular, de vía biliar distal o de duodeno, la sobrevida supera el 30% a 5 años. Para cistoadenocarcinomas totalmente resecados y con ganglios negativos, la sobrevida a 5 años es de 50%. La mortalidad de la pancreatoduodenectomía varía de 0,5 a 20%, en distintas partes del mundo, siendo 0,66% en nuestra experiencia.

En actualidad, no hay la suficiente evidencia para recomendar un tratamiento adyuvante estándar en el CP resecable. La quimiorradioterapia (QRT) y la quimioterapia (QT) basadas en 5-fluorouracilo (5-FU) son tratamientos que han sido sugeridos como respuesta al estudio prospectivo del GISTG (Gastrointestinal Tumor Study Group), que mostró una ventaja de 10 meses de sobrevida en los casos tratados. En los últimos años se ha incorporado la gemcitabina sola o con cisplatino pero se requieren de más trabajos randomizados para una adecuada evaluación de su utilidad. En pacientes resecados, la colocación de clips metálicos en el lecho tumoral facilita la radioterapia. El

estudio europeo multiinstitucional y prospectivo (ESPAC) sugieren beneficios de la QT y cuestiona la RT.

En pacientes con tumores grandes (más de 4 cm), localmente avanzados o cierto grado de compresión vascular en la imagenología, se están aplicando experimentalmente protocolos de neoadyuvancia. En la última década, varios grupos han investigado el papel de la QRT preoperatoria en el CP. El fármaco radiosensibilizante más utilizado ha sido el 5-FU, con tasas de resección del 60%, con respuesta terapéuticas entre 20 y 40% y sobrevividas de 20 meses. Se requiere de laparoscopia de etapificación, para excluir a pacientes con enfermedad metastásica. La laparoscopia debe repetirse al término de la neoadyuvancia, ya que 20% de los pacientes que no tenían metástasis, las desarrollan durante el tratamiento. Las mejores combinaciones y su impacto real en la sobrevida, están aun por ser demostradas.

Estudios de autopsias y de imágenes, muestran que el adenocarcinoma de páncreas recurre en el retroperitoneo en 80% de los casos, en el hígado en 66%, así como la diseminación peritoneal en 53% y linfonodal en 47%. La mayor parte de los pacientes con diseminación hepática tienen compromiso retroperitoneal. El seguimiento de pacientes resecaados y tratados con terapia adyuvante puede hacerse sólo con criterios clínicos, ya que en ausencia de terapia de rescate efectiva, seguimientos agresivos y costosos con imágenes y exámenes de laboratorio no se justifican y no han demostrado que su uso se asocie a beneficios en sobrevida y calidad de vida.

Enfermedad localmente irreseccable

Más del 50% de los pacientes se presentan con enfermedad localmente avanzada, para la cual sólo existe tratamiento paliativo. Cuando el diagnóstico de irreseccabilidad se hace por imágenes, la decisión de tratar al enfermo por métodos endoscópicos o por cirugía abierta, debe definirse por el algoritmo diseñado por cada grupo que maneje esta patología. Son considerados en esta decisión, la filosofía de cada grupo, la disponibilidad de alternativas terapéuticas, la expectativa de vida de cada paciente, enfermedades asociadas, síntomas asociados (retención gástrica, dolor), y preferencias del paciente. Cuando el diagnóstico de irreseccabilidad local se hace en el intraoperatorio, estos enfermos ameritan una derivación biliar y una derivación gástrica, consideración de un bloqueo celíaco, y la marcación del sitio tumoral con clips metálicos. Se ha demostrado que agregar una gastroyeyunostomía de rutina a la derivación biliar es beneficioso.

El tratamiento habitual del cáncer de páncreas localmente avanzado (CPLA) ha sido la QRT basada en 5-FU y más recientemente la RT y QT con gemcitabina sola o asociada a cisplatino o 5-FU, con resultados muy pobres, donde la tasa de supervivencia máxima global es de 14,3 meses.

El uso del bloqueo celíaco se ha asociado a claros beneficios en términos del manejo del dolor, estado nutricional, e incluso sobrevida. La menor necesidad de narcóticos, con la minimización de sus efectos colaterales, se considera un factor mayor en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes sometidos a bloqueo.

Cáncer de páncreas metastásico

El manejo de estos pacientes es paliativo, con sobrevidas de pocos meses. La QT tiene resultados muy limitados, con respuestas que no superan el 20%. Dos combinaciones de fármacos han conseguido demostrar una superioridad respecto a la monoterapia. Gemcitabina en combinación con erlotinib y gemcitabina en combinación capecitabina. Se sugiere actualmente usar estas combinaciones como nuevos tratamientos estándares en el CP metastático. En nuestra opinión, los efectos en la sobrevida, deben ser aún más ampliamente evaluados. En ausencia de terapias curativas, los regímenes más apropiados serían los de menor toxicidad y costo.

Masa pancreática y dolor

En términos generales, los pacientes que se presentan con dolor abdominal alto y espalda (retroperitoneal), frecuentemente con baja de peso y una masa de cuerpo o cola de páncreas en imágenes, tienen una patología incurable si se trata de un adenocarcinoma ductal de páncreas. La curación por medio de la resección de estas lesiones es anecdótica, y en la mayor parte de los casos la cirugía no está justificada. Recientemente se ha llamado la atención a un grupo altamente seleccionado de pacientes con enfermedad local no avanzada en que la resección podría asociarse a sobrevidas del 5 a 15%. Por lo tanto, pacientes con lesiones incidentales, sin evidencia de invasión capsular o metástasis visibles al TAC, podrían ser candidatos para laparoscopia y exploración. En 40% de los cánceres de cuerpo y cola, la laparoscopia va a demostrar enfermedad metastásica. De no estar presente, debiera considerarse la resección. Las pancreatectomías distales son de baja

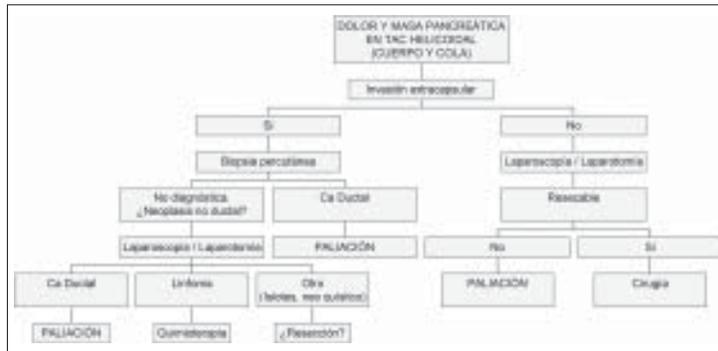


Figura 2. Algoritmo de manejo en pacientes con dolor y masa en cuerpo o cola de páncreas.

mortalidad y hemos visto sobrevivientes a largo plazo ocasionales con resección. Debido a que la resección se asocia a baja supervivencia en los adenocarcinoma de cuerpo o cola de páncreas localmente avanzados, se justifica puncionar estas lesiones, más aún cuando se requiere hacer el diagnóstico diferencial con otras neoplasias de páncreas tales como neoplasias quísticas, tumores de islotes, tumores neuroendocrinos o linfomas, que poseen comportamientos biológicos diferentes a los adenocarcinoma y por tanto justificarían terapias más agresivas. La Figura 2 ilustra un algoritmo para la evaluación de pacientes con masa pancreática de cuerpo y cola asociado a dolor. En caso de confirmarse un adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado, la terapia es principalmente paliativa, incluyendo el manejo del dolor con bloqueo del tronco celiaco. La QT, en nuestra opinión debiese ser de preferencia dentro de protocolos de investigación. Las prótesis endoscópicas se usan cuando se desarrolla ictericia y la gastroyeyunostomía cuando aparece obstrucción duodenal, que en estos casos tiende a ocurrir a nivel del ángulo de Treitz.

Control del dolor y manejo del paciente terminal

Además de nuestros limitados recursos clínicos para curar esta enfermedad, con frecuencia estos enfermos son inadecuadamente tratados desde el punto de vista del control del dolor, apoyo emocional y paliación. Estos aspectos requieren de un mayor énfasis terapéuti-

co. El manejo del dolor es hoy una especialidad. La depresión es casi universal en estos enfermos, y su tratamiento puede ser de utilidad. El paciente y la familia desean sentirse apoyados y temen lo desconocido y el abandono. La optimización de estos aspectos del manejo, a través de un programa multidisciplinario del cuidado del paciente terminal, es de gran importancia frente a una enfermedad altamente letal.

Referencias

- 1.- Sener S, Fremgen A, Menck H, Winchester D. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer database. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 1-7.
- 2.- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. *Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
- 3.- Trede M, Schwall G, Saeger H. Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211: 447-58.
- 4.- Ekblom A, Hunter D. Pancreatic cancer. En Adami H, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology*. New York, Oxford University Press; 2002.
- 5.- Soto J, Barbera V, Saceda M, Carrato A. Molecular biology of exocrine pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 306-12.
- 6.- Ojajarvi I, Partanen T, Ahlbom A, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta analysis. *Occup Environ Med* 2000; 57: 316-24.
- 7.- Wiersema M. Identifying contraindications to resection in patients with pancreatic carcinoma: the role of endoscopic ultrasound. *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 109-14.
- 8.- Neoptolemos J, Stoken D, Fries H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-10.
- 9.- Stoken D, Büchler M, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1372-81.
- 10.- Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al. A randomized, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 16S (A4013).

TABLA DE PREVENCIÓN DE HEPATITIS VIRALES

DRA. KAREN HOLA CHAMY

Hepatitis A

Medidas higiénicas

La eliminación de aguas residuales, el manejo de excretas y la mejoría de condiciones sanitarias, son las medidas primordiales en zonas en desarrollo.

Inmunización pasiva (gamaglobulina)

- Confiere protección contra hepatitis A a través de transferencia pasiva de anticuerpos.
- Gammaglobulina convencional.
- Debe administrarse dentro de las dos semanas posteriores a la exposición con lo que se obtiene 80-90% de protección efectiva para prevenir la hepatitis A.
- Dosis aconsejadas 0,02-0,06 ml/kg de peso lo que otorga un período de protección entre 3-5 meses respectivamente.
- Se obtiene protección a los 3 a 6 días de la administración del preparado.

Indicación

- Personas que viajan a países endémicos.
- Contactos intrafamiliares de pacientes afectados.
- Niños que acuden a centros donde se ha declarado un brote y al personal que los atiende.

Inconvenientes

- Corta duración de la protección (3-5 meses, con un máximo de 6 meses).
- Bajos títulos de anti-HVA presentes en preparados comerciales.
- Puede disminuir la eficacia de vacunas con virus atenuado si se administra conjuntamente.

Contraindicaciones

- Se ha descrito anafilaxis luego de administración repetida en personas con conocida deficiencia de IgA por lo que no se recomienda su uso.
- No está contraindicada en embarazo y lactancia.

TABLA DE PREVENCIÓN DE HEPATITIS VIRALES

Inmunización activa vacuna

Preparados comerciales disponibles

HAVRIX R (1440 UE)

HAVRIX JUNIOR R (720 UE)

TWINRIX R vacuna combinada hepatitis A (720UE de antígeno de virus de hepatitis A y 20 mcg. de proteína de antígeno de superficie del virus de hepatitis B)

Todas son virus inactivo.

Dosis

HAVRIX	Para mayores de 18 años Se administra en dos dosis 0 y 6 meses Dosis de refuerzo al año
HAVRIX JUNIOR	Niños entre 1 y 18 años Se administra en dos dosis 0 y 6 meses Dosis de refuerzo al año
TWINRIX	Se administra en tres dosis 0,1 y 6 meses Vía de Administración: Intramuscular en deltoides

Eficacia de Havrix

Primera dosis produce seroconversión mayor del 90% los primeros 10 a 14 días luego de administrada, se acerca al 100% con la segunda dosis, con duración de la inmunidad mayor de 25 años.

Indicación

- Niños mayores de un año.
- Personas que viajen a países de endemia alta o intermedia.
- Brotes en poblaciones de alto riesgo.
- Personas con riesgo de infección ocupacional (Personas que trabajan en laboratorio con HVA).
- Pacientes con enfermedad hepática crónica.
- Paciente en espera de trasplante hepático con serología negativa.
- Manipuladores de alimentos.

Reacciones Adversas

La vacuna es bien tolerada, pudiendo producir reacciones locales en el sitio de punción, cefalea o fiebre.

Hepatitis B

Acciones contra factores de riesgo

- Determinación de HBsAg en donantes de sangre
- Determinación de HBsAg en donantes de órganos
- Determinación de HBsAg en hemodializados
- Reducción de promiscuidad sexual y uso de preservativo
- Disminución del hábito de intercambiar jeringas en drogadictos
- Unidades de diálisis aisladas en pacientes HBsAg positivos

Inmunización pasiva (gamaglobulina)

Debe utilizarse gamaglobulina hiperinmune específica para HVB, obtenida de donantes inmunizados. La gamaglobulina estándar es ineficaz.

Indicaciones

- Prevención de transmisión vertical
- Inoculación accidental en personal sanitario no vacunado
- Contacto sexual ocasional con persona infectada en sujeto susceptible o que desconoce estado inmunitario.
- Enfermo sometido a trasplante hepático por hepatopatía causada por HVB.

Dosis

Cada 1 ml de solución contiene 200 U de anti-HBsAg.
Ampollas de 1 y 5 ml.

Inoculación accidental en no vacunado: Administrar 5 ml de gamaglobulina las primeras horas post exposición e iniciar plan de vacunación.

Si tiene antecedente de haber sido no respondedor previamente a la vacuna, debe recibir dos dosis de gamaglobulina con intervalo de un mes, más revacunación.

Vacunado que desconoce estado de inmunidad realizar anti-HBsAg dentro de 48 horas, si es menor de 10 IU/ ml indicar gamaglobulina y revacunar.

Recién Nacido de madre positiva: 0,5ml y primera dosis de vacuna dentro de las primeras 12 horas desde el nacimiento en sitio de punción diferente.

Inconvenientes

Costo y brevedad del período que confiere protección.

TABLA DE PREVENCIÓN DE HEPATITIS VIRALES

Inmunización activa vacuna

Preparados comerciales

En la actualidad, la mayoría de los preparados utilizados, son productos recombinantes de antígeno de superficie producidos por clonación del gen S, mediante técnica de DNA recombinante por intermedio de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.

RECOMBIBAX HB

ENGERIX B

TWINRIX (Combinada con Vacuna para Virus A)

Dosis

Tres dosis 0-1 y 6 meses.

Desde el año 2005 se incluyó en programa de vacunación en Chile.

Recombivax Menores de 11 años 0,5cc (5 mcg de HBsAg).

Entre 11 y 19 años 1cc (10 mcg).

Mayor de 20 años 1cc (10 mcg).

Dializados e inmuno comprometidos hay vacuna de 1 cc (40 mcg).

Engerix B Menores de 11 años 0,5 cc (10 mcgr).

11 y 19 años 1cc (20 mcg).

Mayores de 20 años 1cc (20 mcg).

Dializados e inmuno comprometidos doble dosis de 1 cc (40 mcg).

Twinrix Adulto jeringa pre llenada de 1 ml (720 UE/VA-20mcgHBsAg).

Twinrix Junior Jeringa prellenada de 0,5 cc (360 UE/VA-10mcgHBsAg).

para niños entre 1 y 15 años.

Vía de administración

Intramuscular deltoides en adulto.

Cara antero lateral del muslo en RN.

Eficacia

Se obtiene seropositividad sobre 95-98%.

Se considera eficaz con títulos mayores a 10 UI/ml.

La protección tiene una duración de al menos 15 años.

Existen factores predictores de no respuesta.

- Mayor edad (> 40 años).
- Sexo masculino.
- Obesidad.
- Fumadores.
- Inmunodeprimidos.

Indicaciones

- Exposición laboral.
- Convivientes con enfermos agudos o portadores crónicos del HVB.
- Recién nacido de madres portadoras de HVB.
- Pacientes en programa de Hemodiálisis.
- Pacientes en programa de trasplante.
- Pacientes que requieran múltiples transfusiones de sangre o hemo-derivados.
- Promiscuidad sexual (Homosexuales, prostitutas).
- Viajeros a zonas endémicas de prevalencia media-alta.
- Drogadicción EV.
- Personal e internos de instituciones cerradas.

Reacciones Adversas

Es generalmente bien tolerada, puede ocurrir mialgias, en menos del 5% fiebre.

Fatiga, náuseas, rash, artralgias menos del 1%.

Anafilaxis muy rara.

No hay asociación significativa epidemiológica entre eventos neurológicos descritos y la vacuna.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a algún componente.

No está contraindicada en embarazada.

Hepatitis D

Su profilaxis se basa en prevención del HVB.

Hepatitis C

Prevención de transmisión parenteral por bancos de sangre.

No existen medidas inmuno protectoras ni activas ni pasivas para este virus.

Hepatitis E

Medidas higiénicas de prevención igual que HVA.

Referencias

- 1.- Yu A, Cheung R, Keeffe E. Hepatitis B vaccines. *Infec Dis Clin North Am* 2006; 20: 27-45.
- 2.- Alter M. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 39-46.
- 3.- Cofré J, Abarca K. Vacuna anti hepatitis A. *Rev Chil Infectol* 2003; 20: 243-52.
- 4.- Armstrong C. ACIP Updates Recommendations for Immunization against Hepatitis A Virus. *Am Fam Physicians* 2006; 73: 2234-41.
- 5.- Ampurdanés S, Forns X. Profilaxis de las Hepatitis Víricas. En Valenzuela J., Rodés J. *Gastroenterología y Hepatología, Mediterráneo* 1997; págs. 757-62.
- 6.- André F. Prevención y tratamiento de las hepatitis víricas. En Rodés J. *Tratado de Hepatología Clínica*. Masson, 2001; págs. 1046-56.

— PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS —
**BACTERIANA (EB) EN PROCEDIMIENTOS
ENDOSCÓPICOS DIGESTIVOS**

DRA. KAREN HOLA CHAMY

La recomendación actual de antibiótico profilaxis para EB en procedimientos endoscópicos digestivos, ha cambiado desde que se publicaron las nuevas guías de la American Heart Association (AHA) en el año 2007.

Actualmente, no se recomienda administrar antibiótico profilaxis para prevención de EB en pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos del tracto digestivo, lo cual se ha fundamentado por:

1. Los casos de EB asociados a procedimientos endoscópicos digestivos son anecdóticos.
2. No hay datos que demuestren una relación entre el procedimiento y el desarrollo de EB.
3. No hay datos que demuestren que el antibiótico profilaxis previene la EB después de un procedimiento endoscópico.
4. La EB tiene mayor probabilidad de ser causada por bacteremias producidas por actividades de la vida diaria como el cepillado de dientes que por procedimientos endoscópicos.
5. Un muy pequeño número de casos de EB puede ser prevenido, aún cuando el profilaxis antibiótica fuese 100% efectiva.

Existen condiciones de patologías cardíacas asociadas con un alto riesgo de curso adverso de EB.

1. Válvulas cardíacas protésicas.
2. Historia de EB previa.
3. Receptores de trasplante cardíaco quienes desarrollan valvulopatía.
4. Pacientes con enfermedad cardíaca congénita.
 - Cardiopatía congénita cianótica no reparada.
 - Cardiopatía congénita reparada con material protésico realizado vía quirúrgica o por cateterización, durante los primeros 6 meses post procedimiento.
 - Cardiopatía congénita reparada, con defecto residual en el sitio o adyacente al sitio del material protésico.

PROFILAXIS DE EB EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS DIGESTIVOS

Para estos pacientes, si presentan infecciones del tracto gastrointestinal establecidas en que el Enterococo puede ser parte de la flora bacteriana infectante (Ej: colangitis) y que serán sometidos a un procedimiento que aumenta el riesgo de bacteremia (Ej: ERCP) su régimen antibiótico debe incluir un anti enterococo.

Resumen:

1. E antibiótico profilaxis sólo para prevenir EB no es recomendada antes de procedimientos endoscópicos digestivos (Evidencia 1C+).
2. Para pacientes con infecciones establecidas del tracto digestivo, en la cual el Enterococo puede ser parte, de la flora bacteriana infectante, y que tiene una patología cardíaca con condición asociada a alto riesgo de EB. Ampicilina o Amoxicilina deberían ser incluidas en el régimen antibiótico para cubrir Enterococo y Vancomicina en alérgicos a Penicilinas.

Referencias

- 1.- Banerjee S, Shen B, Baron T, et al. (ASGE Standards of Practice Committee). Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 791-8.
- 2.- Meyer G. Infective endocarditis prophylaxis for the 21st century: end of and error? *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 123-4.
- 3.- Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-54.